

## ANNEXE

### COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Rapport d'évaluation des médicaments biologiques du psoriasis en plaques de l'adulte inclus dans l'étude PSOBIOTEQ 1- Résultats intermédiaires à 3 ans de l'étude PSOBIOTEQ 1**

*Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.*

**ENBREL 25 mg et 50 mg (etanercept)  
HUMIRA 40 mg et 80 mg (adalimumab)  
REMICADE 100 mg (infliximab)  
STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab)**

**Réévaluation**

## TABLE DES MATIERES

<b>01</b>	<b>Synthèse</b> .....	<b>5</b>
01.1	Contexte .....	5
01.2	Conclusions sur les nouvelles données d'efficacité et de tolérance .....	5
1.2.1	Etude PSOBIOTEQ .....	5
1.2.2	Nouvelles données d'efficacité et de tolérance .....	6
01.3	Place dans la stratégie thérapeutique .....	7
01.4	Population cible .....	8
01.5	Autre conclusion de la Commission .....	8
01.6	Résumé des conclusions de la Commission .....	8
<b>02</b>	<b>Contexte</b> .....	<b>13</b>
<b>03</b>	<b>Indications</b> .....	<b>14</b>
<b>04</b>	<b>Posologie</b> .....	<b>14</b>
<b>05</b>	<b>Besoin médical</b> .....	<b>15</b>
<b>06</b>	<b>Comparateurs cliniquement pertinents</b> .....	<b>16</b>
06.1	Médicaments .....	16
06.2	Comparateurs non médicamenteux .....	19
<b>07</b>	<b>Rappel des précédentes évaluations</b> .....	<b>20</b>
07.1	ENBREL (etanercept) .....	20
07.2	REMICADE (infliximab).....	21
07.3	HUMIRA (adalimumab).....	21
07.4	STELARA (ustekinumab).....	22
<b>08</b>	<b>Analyse des données disponibles</b> .....	<b>24</b>
08.1	Données relatives à l'étude post-inscription PSOBIOTEQ .....	24
8.1.1	Protocole de l'étude .....	24
8.1.2	Recrutement des centres investigateurs .....	28
8.1.1	Données concernant les patients à l'inclusion.....	28
8.1.1.1	Effectifs de l'étude .....	28
8.1.1.2	Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (Tableau 2) .....	29
8.1.1.3	Principales caractéristiques de la maladie à l'inclusion (Tableau 3) .....	30
8.1.1.4	Antécédents de traitement (Tableau 4) .....	31
8.1.1.5	Modalités de prescription du médicament biologique à l'instauration du traitement .....	32
8.1.2	Résultats d'efficacité et de qualité de vie sur le suivi des patients jusqu'à 36 mois ..	33
8.1.2.1	Effectifs au cours du suivi (Tableau 6) .....	33
8.1.2.1	Description des modalités de prescription du médicament biologique au cours du suivi .....	33
8.1.2.2	Maintien du traitement au cours du suivi.....	35

8.1.2.3	Résultats sur les scores de sévérité.....	36
8.1.2.4	Résultats sur la qualité de vie .....	37
8.1.3	Résultats de tolérance .....	40
8.1.3.1	Résumé des données de tolérance .....	40
8.1.3.1	Détail des EI .....	41
8.1.3.2	Fréquence des rebonds.....	44
08.2	Autres données cliniques d'efficacité .....	45
8.2.1	ENBREL (etanercept) .....	45
8.2.2	REMICADE (infiximab).....	46
8.2.3	HUMIRA (adalimumab).....	46
8.2.4	STELARA (ustekinumab).....	47
8.2.4.1	Etudes de phase III précédemment examinées par la Commission .....	47
8.2.4.2	Etudes cliniques de phase III versus comparateur actif publiées et non précédemment examinées par la Commission .....	50
08.3	Autres données de tolérance .....	50
8.3.1	ENBREL (etanercept) .....	50
8.3.1.1	Etudes .....	50
8.3.1.2	Données issues des PSUR.....	50
8.3.1.3	Données issues du Plan de gestion des risque (PGR).....	50
8.3.1.4	Principales mentions du RCP .....	51
8.3.1	REMICADE (infiximab).....	55
8.3.1.1	Etudes .....	55
8.3.1.2	Données issues des PSUR.....	55
8.3.1.3	Données issues du PGR.....	55
8.3.1.5	Principales mentions du RCP .....	56
8.3.2	HUMIRA (adalimumab).....	56
8.3.2.1	Etudes .....	56
8.3.2.2	Données issues des PSUR.....	58
8.3.2.3	Données issues du PGR.....	58
8.3.2.4	Principales mentions du RCP .....	59
8.3.3	STELARA (ustekinumab).....	60
8.3.3.1	Etudes .....	60
8.3.3.3	Données issues des PSUR.....	61
8.3.3.4	Données issues du PGR.....	62
8.3.3.5	Principales mentions du RCP .....	62
08.5	Méta-analyse et registres ayant comparé plusieurs traitements systémiques .....	63
8.5.1	Méta-analyses des traitements systémiques du psoriasis en plaques.....	63
8.5.2	Registres européens et registre nord-américain ayant évalué la tolérance .....	64

08.6	Résumé & discussion .....	68
8.6.1	ENBREL (etanercept) .....	68
8.6.1.1	Etanercept - Résumé des données de l'étude PSOBIOEQ .....	68
8.6.1.2	Etanercept - Résumé des autres données d'efficacité et de tolérance .....	71
8.6.1.3	Etanercept - Discussion .....	72
8.6.2	REMICADE (infliximab).....	74
8.6.2.1	Infliximab - Résumé des données de l'étude PSOBIOEQ .....	74
8.6.2.2	Infliximab - Résumé des autres données d'efficacité et de tolérance .....	76
8.6.2.3	Infliximab - Discussion .....	77
8.6.3	HUMIRA (adalimumab).....	78
8.6.3.1	Adalimumab - Résumé des données de l'étude PSOBIOEQ .....	78
8.6.3.2	Adalimumab - Résumé des autres données d'efficacité et de tolérance .....	81
8.6.3.3	Adalimumab - Discussion .....	82
8.6.4	STELARA (ustekinumab).....	84
8.6.4.1	Ustekinumab - Résumé des données .....	84
8.6.4.2	Ustekinumab - Résumé des autres données d'efficacité et de tolérance .....	87
8.6.4.3	Ustekinumab - Discussion .....	88
8.6.5	Efficacité et tolérance comparative entre les différents traitements systémiques du psoriasis en plaques .....	91
8.6.5.1	Efficacité.....	91
8.6.5.2	Tolérance .....	91
<b>09</b>	<b>Conclusion générale sur les nouvelles données d'efficacité et de tolérance .....</b>	<b>93</b>
<b>010</b>	<b>Place dans la stratégie thérapeutique .....</b>	<b>98</b>
<b>011</b>	<b>Population cible.....</b>	<b>99</b>
<b>012</b>	<b>Autre conclusion de la Commission.....</b>	<b>100</b>
<b>014</b>	<b>Informations administratives et réglementaires .....</b>	<b>101</b>

# 01 SYNTHÈSE

---

## 01.1 Contexte

Les médicaments biologiques, parmi lesquels les anti-TNF etanercept (ENBREL), infliximab (REMICADE) et adalimumab (HUMIRA) et l'anti-interleukine anti-IL12/23 ustekinumab (STELARA) ont obtenu une AMM, avec un libellé similaire, dans le psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie.

Lors de l'examen des demandes d'inscription de ces médicaments sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés aux collectivités, la Commission de la transparence avait donné un avis favorable à l'inscription de ces spécialités dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ciblant les formes de psoriasis en plaques les plus sévères définies par :

- ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) :  
psoriasis en plaques de l'adulte chronique sévère, défini par :
  - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ;
  - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- REMICADE (infliximab) :  
psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

L'avis favorable de la Commission était assorti d'une demande de mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser le profil des patients chez lesquels le traitement est instauré, la stratégie thérapeutique et l'évaluation temporelle du bénéfice (efficacité, qualité de vie) et de la tolérance avec un suivi de la cohorte au moins cinq ans.

Afin de répondre à la demande de la Commission, la cohorte PSOBIOTEQ 1 a été mise en place avec l'inclusion de patients débutant un traitement par l'un de ces médicaments. Le présent examen concerne les résultats intermédiaires de l'étude PSOBIOTEQ 1 après 3 ans de suivi sur les 5 ans de suivi que compte l'étude.

Parallèlement à cette demande d'étude observationnelle, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer ces médicaments au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis la précédente évaluation de ces médicaments par la Commission (courriers aux laboratoires en date du 10 décembre 2020).

## 01.2 Conclusions sur les nouvelles données d'efficacité et de tolérance

### 1.2.1 Etude PSOBIOTEQ

Les patients mis sous traitement systémique biologique (etanercept, infliximab, adalimumab et ustekinumab) dans la cohorte PSOBIOTEQ 1 avaient pratiquement tous un psoriasis en plaques, majoritairement une forme modérée à sévère, et étaient en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie, conformément à l'AMM de ces médicaments.

Les conditions de mise sous traitement selon le périmètre de remboursement défini par la Commission de la Transparence étaient plus restrictives ciblant uniquement les formes sévères en

échec à au moins 2 traitements parmi les traitements systémiques conventionnels et la photothérapie ET une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Les données de l'étude PSOBIOEQ ont montré que les critères de sévérité basés sur les antécédents d'échec aux traitements systémiques conventionnels ou la photothérapie, l'étendue des lésions et l'impact sur la qualité de vie étaient respectés chez la majorité des patients, toutefois, ils ne l'étaient pas en ce qui concerne les scores de sévérité ou de qualité de vie.

Par conséquent, ces résultats montrent qu'en pratique clinique, les critères basés sur l'historique des traitements, l'étendue des lésions et l'impact sur la qualité de vie sont prépondérants dans la prise de décision par rapport aux échelles de sévérité et de qualité de vie et certainement plus réalistes par rapport au ressenti du patient concernant le handicap lié à ses symptômes et son appréciation de l'efficacité du traitement. De plus, ces résultats sont cohérents avec les recommandations de la Société française de dermatologie de 2019<sup>1</sup> qui préconisent la prescription des traitements systémiques, y compris les médicaments biologiques (2<sup>ème</sup> ligne de traitements systémiques), dans les formes modérées à sévères de psoriasis en plaques et qui précisent que la décision de mise sous traitement doit tenir compte non seulement de la sévérité des lésions, de la coexistence de comorbidités et du rapport bénéfice/risque d'un traitement continu par traitement systémique, mais aussi de l'impact de la maladie sur le bien-être physique, psychologique et social du patient, et du point de vue du patient et son niveau de satisfaction.

Ces résultats ont mis également en lueur le phénomène d'échappement thérapeutique commun aux médicaments du psoriasis et qui impose une stratégie rotationnelle. Il existe cependant une proportion de patients, variable d'un médicament à l'autre, qui continue à tirer bénéfice du traitement sans intolérance majeure jusqu'à 3 ans. Un effet rebond à l'arrêt du traitement n'a été observé que chez un seul patient dans chacune des cohortes médicament.

Les données de tolérance ont montré le maintien à long terme (3 ans actuellement) du profil de tolérance établi lors de la mise sur le marché de ces médicaments et actualisé depuis leur commercialisation. Aucune nouvelle alerte de tolérance n'a été mise en évidence.

### 1.2.2 Nouvelles données d'efficacité et de tolérance

Les différentes études de phase III précédemment examinées par la Commission de la transparence réalisées dans des populations similaires de patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère, en échec des traitements topiques et nécessitant un traitement systémique, ont mis en évidence :

- la supériorité de l'anti-IL23/23 ustekinumab (STELARA), des anti-IL17 secukinumab (COSENTYX) et ixekizumab (TALTZ) et de l'anti-IL-23 tildrakizumab (ILUMETRI) par rapport à l'etanercept ;
- la supériorité des anti-IL23 guselkumab (TREMIFYA) et risankizumab (SKYRIZI) par rapport à l'adalimumab ;
- la supériorité des anti-IL17 sécukinumab (COSENTYX), ixekizumab (TALTZ), l'anti-IL17R brodalumab (KYNTHEUM) et des anti-IL23 risankizumab (SKYRIZI) par rapport à l'ustekinumab.

On ne dispose pas d'études ayant comparé de façon directe l'infliximab à d'autres médicaments biologiques.

Les résultats de la méta-analyse Cochrane (Sbidian E et al., 2021<sup>22</sup>) ayant comparé l'efficacité et la tolérance des traitements conventionnels systémiques (acitrétine, ciclosporine, acide fumarique, méthotrexate), molécules de synthèse (apremilast, tofacitinib, BMS-986165), anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), anti-IL 23 (ustekinumab), anti-IL17

---

<sup>1</sup> Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. JEA VD 2019;33:464-483

(secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab<sup>2</sup>) et anti-IL 23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab<sup>2</sup>) sont cohérents avec ceux des études de comparaison directe et suggèrent une efficacité croissante de ces médicaments selon l'ordre suivant : traitements systémiques conventionnels, molécules de synthèse, anti-TNF $\alpha$ , ustekinumab, et sans distinction, anti-IL17 et anti-IL23.

Selon les données nouvelles de tolérance, notamment les données actualisées de pharmacovigilance, le profil de tolérance de l'etanercept, l'adalimumab, l'infliximab et l'ustekinumab est globalement inchangé, les principaux risques importants étant les infections pouvant être graves et les tumeurs.

De nombreux risques importants identifiés ou potentiels ont été retirés du PGR de ces médicaments depuis la précédente version toutefois, il convient de noter :

- etanercept : le classement des troubles démyélinisants dans les risques importants identifiés et des leuco-encéphalites multifocales progressive et de l'encéphalite/leucoencéphalite dans les risques importants potentiels ;
- adalimumab : le classement des troubles démyélinisants dans les risques importants identifiés et des leuco-encéphalites multifocales progressive et du syndrome de leuco-encéphalopathie multifocale réversible dans les risques importants potentiels ;
- infliximab : le classement dans les risques importants identifiés des atteintes démyélinisantes
- ustekinumab : le classement dans les risques importants potentiels du syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, de la dépression grave et des tendances suicidaires et des événements cardiovasculaires.

Les registres européens et nord-américain qui ont évalué la tolérance de ces médicaments n'ont pas clairement mis en évidence de différences entre ces médicaments sur la survenue des infections graves, les événements cardiovasculaires majeurs et les tumeurs.

### 01.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) :
  - chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :
    - ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,
    - des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,
    - en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,
  - sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,
- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

**la Commission considère désormais que ces spécialités sont des traitements systémiques de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).**

---

<sup>2</sup> Non disponible en France, non évalué par la Commission.

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

Pour les médicaments en solution injectable présentée en seringue préremplie ou en stylo prérempli, compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec les médicaments biologiques (voir paragraphe 4.4 du RCP de ces médicaments), la Commission de la transparence conseille que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

## 01.4 Population cible

La population cible d'ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) dans le psoriasis en plaques de l'adulte est représentée par les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'ont pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui sont intolérants aux traitements systémiques non biologiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) et éventuellement la photothérapie.

**Elle peut être estimée à environ 77 350 patients.**

## 01.5 Autre conclusion de la Commission

Considérant ses conclusions sur la réévaluation dans le psoriasis en plaques des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) élargissant le périmètre de remboursement de ces spécialités à l'indication de l'AMM, la Commission de la transparence a décidé de procéder, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, à la réévaluation :

- des autres traitements systémiques biologiques chez l'adulte,
  - des traitements systémiques biologiques chez l'enfant et l'adolescent,
- sur la base des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des données d'utilisation pouvant comporter le cas échéant des résultats intermédiaires de l'étude PIOBIOTEQ 2.

## 01.6 Résumé des conclusions de la Commission

### ► ENBREL (etanercept)

<b>Motif de l'examen</b>	Résultats d'étude post-inscription et réévaluation
<b>Indication concernée</b>	<p><u>Indication de l'AMM</u> :</p> <p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</p> <p><u>Périmètre de remboursement actuel</u> :</p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b> dans l'indication de l'AMM.
<b>ISP</b>	Les spécialités ENBREL 25 mg et 50 mg (etanercept) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.



Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).</p> <p>La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.</p>
Population cible	77 350 patients
Recommandations particulières	<p>► <b>Modalités d'administration</b></p> <p>Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'etanercept (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p> <p>► <b>Prise en charge</b></p> <p>La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.</p> <p>► <b>Portée de l'avis</b></p> <p>Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des médicaments biosimilaires d'HUMIRA (adalimumab).</p> <p>► <b>Demande de la Commission</b></p> <p>Considérant ses conclusions sur la réévaluation dans le psoriasis en plaques des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) élargissant le périmètre de remboursement de ces spécialités à l'indication de l'AMM, la Commission de la transparence a décidé de procéder, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, à la réévaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des autres traitements systémiques biologiques chez l'adulte,</li> <li>- des traitements systémiques biologiques chez l'enfant et l'adolescent,</li> </ul> <p>sur la base des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des données d'utilisation pouvant comporter le cas échéant des résultats intermédiaires de l'étude PIOBIOTEQ 2.</p>

## ► REMICADE (infliximab)

Motif de l'examen	Résultats d'étude post-inscription Réévaluation
Indication concernée	<p><u>Indication de l'AMM</u> :</p> <p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</p> <p><u>Périmètre de remboursement actuel</u> :</p> <p>Psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.</p>
SMR	<b>IMPORTANT</b> dans l'indication de l'AMM.
ISP	REMICADE 100 mg (infliximab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement systémique de 2 <sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1 <sup>ère</sup> ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La

	<p>Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).</p> <p>La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.</p>
Population cible	77 350 patients
Recommandations particulières	<p>► <b>Portée de l'avis</b></p> <p>Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des médicaments biosimilaires de REMICADE (infliximab), poudre pour solution à diluer pour perfusion.</p> <p>► <b>Demande de la Commission</b></p> <p>Considérant ses conclusions sur la réévaluation dans le psoriasis en plaques des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) élargissant le périmètre de remboursement de ces spécialités à l'indication de l'AMM, la Commission de la transparence a décidé de procéder, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, à la réévaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des autres traitements systémiques biologiques chez l'adulte,</li> <li>- des traitements systémiques biologiques chez l'enfant et l'adolescent,</li> </ul> <p>sur la base des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des données d'utilisation pouvant comporter le cas échéant des résultats intermédiaires de l'étude PIOBIOTEQ 2.</p>

## ► HUMIRA (adalimumab)

Motif de l'examen	Résultats d'étude post-inscription Réévaluation
Indication concernée	<p><u>Indication de l'AMM</u> :</p> <p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</p> <p><u>Périmètre de remboursement actuel</u> :</p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>
SMR	<b>IMPORTANT</b> dans l'indication de l'AMM.
ISP	Les spécialités HUMIRA 40 mg et 80 mg (adalimumab) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).</p> <p>La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.</p>

<b>Population cible</b>	77 350 patients
<b>Recommandations particulières</b>	<p>► <b>Modalités d'administration</b> Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'adalimumab (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p> <p>► <b>Prise en charge</b> La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.</p> <p>► <b>Portée de l'avis</b> Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des médicaments biosimilaires d'HUMIRA (adalimumab).</p> <p>► <b>Demande de la Commission</b> Considérant ses conclusions sur la réévaluation dans le psoriasis en plaques des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) élargissant le périmètre de remboursement de ces spécialités à l'indication de l'AMM, la Commission de la transparence a décidé de procéder, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, à la réévaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des autres traitements systémiques biologiques chez l'adulte,</li> <li>- des traitements systémiques biologiques chez l'enfant et l'adolescent,</li> </ul> <p>sur la base des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des données d'utilisation pouvant comporter le cas échéant des résultats intermédiaires de l'étude PIOBIOTEQ 2.</p>

## ► STELARA (ustekinumab)

<b>Motif de l'examen</b>	Résultats d'étude post-inscription Réévaluation
<b>Indication concernée</b>	<p><u>Indication de l'AMM</u> :</p> <p>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</p> <p><u>Périmètre de remboursement actuel</u> :</p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b> dans l'indication de l'AMM.
<b>ISP</b>	Les spécialités STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Traitement systémique de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).</p> <p>La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.</p>

<b>Population cible</b>	77 350 patients
<b>Recommandations particulières</b>	<p>► <b>Modalités d'administration</b> Compte tenu du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'ustekinumab (voir paragraphe 4.4 du RCP), la Commission de la transparence conseille, comme pour les autres médicaments biologiques, que la 1<sup>ère</sup> injection sous-cutanée soit réalisée dans une structure de soins adaptée.</p> <p>► <b>Prise en charge</b> La Commission recommande le maintien du statut de médicament d'exception.</p> <p>► <b>Demande de la Commission</b> Considérant ses conclusions sur la réévaluation dans le psoriasis en plaques des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) élargissant le périmètre de remboursement de ces spécialités à l'indication de l'AMM, la Commission de la transparence a décidé de procéder, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, à la réévaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- des autres traitements systémiques biologiques chez l'adulte,</li> <li>- des traitements systémiques biologiques chez l'enfant et l'adolescent,</li> </ul> <p>sur la base des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des données d'utilisation pouvant comporter le cas échéant des résultats intermédiaires de l'étude PIOBIOTEQ 2.</p>

## 02 CONTEXTE

Les médicaments biologiques, parmi lesquels les anti-TNF etanercept (ENBREL), infliximab (REMICADE) et adalimumab (HUMIRA) et l'anti-interleukine anti-IL12/23 ustekinumab (STELARA) ont obtenu une AMM, avec un libellé similaire, dans le psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie.

Lors de l'examen des demandes d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés à l'usage des Collectivités des spécialités :

- ENBREL 25 mg et 50 mg (etanercept)
- HUMIRA 20 mg, 40 mg et 80 mg (adalimumab)
- REMICADE 100 mg (infliximab)
- STELARA 45 mg et 90 mg (ustekinumab),

dans l'indication du psoriasis en plaques, la Commission de la Transparence avait donné un avis favorable à l'inscription de ces spécialités dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ciblant les formes de psoriasis en plaques les plus sévères définies pour :

- ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) par :  
psoriasis en plaques de l'adulte chronique sévère, défini par :
  - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ;
  - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- REMICADE (infliximab) par :  
les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

Le SMR est insuffisant dans les autres situations cliniques.

La Commission de la Transparence avait assorti son avis favorable d'une demande de « mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser :

- le profil exact des populations auxquelles sera prescrit le traitement : histoire de la maladie, traitements antérieurs, motivations et objectifs des prescriptions, éléments pratiques pris en considération pour définir (1) un psoriasis grave (2) l'échec thérapeutique en situation observationnelle.
- l'évaluation temporelle du bénéfice : un suivi de la cohorte au moins cinq ans doit permettre de mieux appréhender le parcours du patient et l'intérêt des traitements dans la « vraie vie » sur les quatre éléments suivants :
  - le maintien du bénéfice après plusieurs cures et la survenue d'un effet rebond
  - la stratégie thérapeutique
  - la toxicité à long terme (notamment carcinologique, y compris cutanée, et les risques infectieux)
  - l'évolution de la qualité de vie perçue par le sujet au moyen d'indicateurs multidimensionnels (les conséquences du traitement pouvant affecter différemment les domaines de la qualité de vie des patients ce que ne pourrait traduire un index synthétique). »

La Commission avait également souhaité que cette étude soit réalisée conjointement pour l'ensemble de ces spécialités selon une méthodologie et un protocole similaire.

Afin de répondre à la demande de la Commission, la cohorte PSOBIOTEQ 1 a été mise en place pour une durée de 5 ans avec l'inclusion de patients débutant un traitement par ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab).

La cohorte PSOBIOTEQ 1 a résulté du rapprochement de deux études ayant des objectifs différents mais portant sur une population en grande partie similaire :

- L'étude PsoTeq (Psoriasis Tolérance Efficacité et Qualité de Vie), qui répondait à la demande de la Commission de Transparence dans le cadre de la mise à disposition des biomédicaments dans la prise en charge du psoriasis.
- L'étude Psobio, portée par des dermatologues et épidémiologistes académiques, soutenue par l'ANSM, qui a pour objectif général l'évaluation de la tolérance et de l'efficacité des biomédicaments utilisés « en vraie vie » dans le traitement du psoriasis. Chaque étude a ses propres critères d'évaluation et l'ensemble des données de la cohorte est recueilli dans une base de données commune.

L'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (APHP) est gestionnaire de l'étude PSOBIOTEQ 1. Le Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'AP-HP (Cephepi) a été mandaté par les initiateurs de la cohorte, afin d'en assurer la coordination et la gestion, la collecte des données (pour les centres ayant choisi un technicien d'étude clinique se déplaçant dans les centres), le contrôle qualité sur site, les analyses statistiques et la rédaction des rapports d'étude.

Le présent examen concerne les résultats intermédiaires de l'étude PSOBIOTEQ 1 après 3 ans de suivi sur les 5 ans de suivi que compte l'étude.

Parallèlement à cette demande d'étude observationnelle, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer ces médicaments au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis le précédent examen de ces médicaments par la Commission (courriers aux laboratoires en date du 10 décembre 2020).

## 03 INDICATIONS

---

Indication dans le psoriasis en plaques (voir le RCP pour les autres indications) :

### ► ENBREL (étanecept)

« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. »

### ► REMICADE (infliximab)

« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. »

### ► HUMIRA (adalimumab)

« Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés. »

### ► STELARA (ustekinumab)

« Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie. »

## 04 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 3,5 % de la population générale en France **Erreur ! Signet non défini.**

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et d'une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit fortement sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale).

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3) pour le traitement des formes légères et des traitements systémiques s'adressant aux formes modérées à sévères : photothérapie, acitrétine (rétinoïde), méthotrexate, ciclosporine et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements, l'aprémilast, les anti-TNF $\alpha$  et les inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12/IL23, anti-IL17, anti-récepteur de l'IL17 et anti-IL23).

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement thérapeutique.

**Par conséquent, malgré l'arsenal thérapeutique disponible, le besoin thérapeutique reste partiellement couvert. Il persiste donc un besoin à disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés compte tenu des phénomènes d'échappement, de contre-indications et d'intolérance.**

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Pour chacune des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab), les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres médicaments biologiques recommandés comme traitement systémique de 2<sup>ème</sup> intention chez les adultes ayant un psoriasis en plaques sévère en échec des traitements systémiques non biologiques (photothérapie, rétinoïdes, méthotrexate, ciclosporine).

### 06.1 Médicaments

Parmi les comparateurs médicamenteux, on peut distinguer :

- un anti-TNF $\alpha$  administré en IV : infliximab (REMICADE et ses biosimilaires),
- trois anti-TNF $\alpha$  administrés en SC : adalimumab (HUMIRA et ses biosimilaires), etanercept (ENBREL et ses biosimilaires) et certolizumab pegol (CIMZIA),
- un anti IL-12/23 administré en IV et en SC : ustekinumab (STELARA),
- deux anti-IL-17 administrés en SC : ixekizumab (TALTZ) et secukinumab (COSENTYX),
- un anti-récepteur de l'IL- 17 administré en SC : brodalumab (KYNTHEUM),
- trois anti-IL-23 administrés en SC : guselkumab (TREMIFYA), et tildrakizumab (ILUMETRI) et risankizumab (SKYRIZI),
- un inhibiteur de PDE4, administré par voie orale, apremilast (OTEZLA).

Le tableau 1 rappelle l'ensemble des médicaments utilisés dans cette indication et les conclusions de la Commission en termes de service médical rendu (SMR) et d'amélioration du service médical rendu (ASMR).

**Tableau 1 : Médicaments recommandés dans le psoriasis en plaques de l'adulte sévère en échec des traitements systémiques de première intention.**

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT* identique (Oui/Non)	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math></b>						
<b>REMICADE</b> (infliximab) MSD France  Et ses biosimilaires	Oui	Traitement du PP modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006	<b>IMPORTANT</b> Chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	Partage l' <u>ASMR III</u> d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
<b>ENBREL</b> (etanercept)	Oui	Traitement du PP modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-	02/03/2005 (extension)	<b>IMPORTANT</b> Traitement des adultes ayant un psoriasis	2005 : <u>ASMR III</u> dans la stratégie	Oui



<p><i>Pfizer</i></p> <p><i>Et ses biosimilaires</i></p>		<p>indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie</p>	<p>d'indication)</p> <p>26/06/2019 (renouvellement de l'inscription)</p>	<p>en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>INSUFFISANT</p> <p>Dans les autres situations cliniques</p>	<p>thérapeutique en termes d'efficacité.</p>	
<p><b>HUMIRA</b> (adalimumab) <i>AbbVie</i></p> <p><i>Et ses biosimilaires</i></p>	<p>Oui</p>	<p>Traitement du PP, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.</p>	<p>28/05/2008 (extension d'indication)</p> <p>25/09/2014 (renouvellement de l'inscription)</p>	<p>IMPORTANT</p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>INSUFFISANT</p> <p>Dans les autres situations cliniques</p>	<p>2008 : <u>ASMR V</u> par rapport aux autres Anti-TNFα (Remicade et Enbrel).</p>	<p>Oui</p>
<p><b>CIMZIA</b> (certolizumab pegol) <i>UCB Pharma SA</i></p>	<p>Oui</p>		<p>06/02/2019 (extension d'indication)</p>	<p>IMPORTANT</p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>INSUFFISANT</p>	<p><u>ASMR V</u> par rapports aux autres traitements systémiques biologiques (Anti-TNFα et anti-interleukines).</p>	<p>Oui</p>

				Dans les autres situations cliniques		
Anti-interleukines						
<b>STELARA</b> (ustekinumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	13/05/2009 (inscription)  22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)	<p><b>IMPORTANT</b></p> <p>Traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p><b>INSUFFISANT</b></p> <p>Dans les autres situations cliniques</p>	2009 : <u>ASMR IV</u> en termes d'efficacité par rapport à Enbrel.	Oui
<b>COSENTYX</b> (secukinumab) <i>Novartis Pharma SAS</i>	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016	idem	<u>ASMR IV</u> par rapport à Stelara.	Oui
<b>TALTZ</b> (ixekizumab) <i>Lilly France</i>	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016	idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx.	Oui
<b>KYNTHEUM</b> (brodalumab) <i>Léo Pharma</i>	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/04/2018	idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx et Taltz.	Oui
<b>TREMFYA</b> (guselkumab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/10/2018	idem	<u>ASMR V</u> par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukines.	Oui
<b>ILUMETRI</b> (tildrakizumab) <i>N.V. Organon</i>	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/06/2020	idem	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- Une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>	Oui

<b>SKYRIZI</b> (risankizumab) <i>Abbvie</i>	Non	Traitement du PP modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	06/11/2019	idem	<u>ASMR V</u> par rapport à Cosentyx chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.	Oui
<b>Inhibiteurs de la Phosphodiesterase type 4</b>						
<b>OTEZLA</b> (apremilast) <i>Celgene</i>	Non	Traitement du PP, chronique, modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie.	02/12/2015 (inscription)	MODERE	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques de l'adulte modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Oui

SKILARENCE (diméthyle fumarate) indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique ne peut être considéré comme comparateur pertinent dans la mesure où le SMR a été jugé insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale (avis de la CT du 17/07/2019).

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants), photothérapie UVB.

### ► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) sont les autres médicaments cités dans le tableau.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

### 07.1 ENBREL (etanercept)

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	2 mars 2005 (extension d'indication)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	La Commission considère que le service médical rendu par ENBREL est : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMPORTANT chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine ;</li> <li>- INSUFFISANT pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Le traitement par ENBREL s'inscrit comme traitement de recours pour ces patients ; il doit être instauré chez des patients adultes ayant un psoriasis en plaques grave en échec (non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.
<b>ASMR</b> (libellé)	Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate, la ciclosporine et chez lesquels les alternatives thérapeutiques sont très réduites ou absentes, la Commission considère qu'ENBREL apporte, <u>dans la stratégie thérapeutique</u> , une amélioration du service médical rendu modérée ( <u>de niveau III</u> ) en termes d'efficacité.
<b>Etudes demandées</b>	<b>Etude post-inscription demandée (voir chapitre « Contexte »)</b>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	4 février 2009 (renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	Maintien de l'avis précédent.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Maintien de l'avis précédent.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	2019 (renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	Maintien du SMR : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IMPORTANT dans le traitement des adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine</li> </ul> </li> </ul>

	<p>et acitrétine) et la photothérapie et ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> <li>▪ INSUFFISANT chez les autres patients ne répondant pas aux critères de mise sous traitement définis.</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques, ENBREL est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention à réserver aux formes chroniques sévères, définies par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (patients non répondeurs, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et</li> <li>- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>
<b>ASMR (libellé)</b>	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

## 07.2 REMICADE (infliximab)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	26 avril 2006 (extension d'indication)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</b>
<b>SMR (libellé)</b>	<p>La Commission considère que le service médical rendu par REMICADE est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMPORTANT chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.</li> <li>- INSUFFISANT pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.</li> </ul>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Les biothérapies dont REMICADE doivent être réservées aux patients atteints de psoriasis ayant un score PASI $\geq 10$ et un DLQI $> 1$ en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.
<b>ASMR (libellé)</b>	Chez les patients adultes atteints de psoriasis en plaques grave chronique qui sont en échec à au moins deux traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate, la ciclosporine et chez lesquels les alternatives thérapeutiques sont très réduites ou absentes la commission considère que REMICADE partage, dans la stratégie thérapeutique, l'amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) d'ENBREL. Cependant, la commission regrette l'absence de comparaison directe versus ENBREL et versus le méthotrexate.
<b>Etudes demandées</b>	<b>Etude post-inscription demandée (voir chapitre « Contexte »)</b>

## 07.3 HUMIRA (adalimumab)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	28 mai 2008 (extension d'indication)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.</b>
<b>SMR (libellé)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IMPORTANT chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique*, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie,</li> </ul>

	<p>le méthotrexate et la ciclosporine.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- INSUFFISANT pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</li> </ul> <p>* La gravité du psoriasis doit tenir compte notamment de l'importance du PASI, de l'extension des lésions et du retentissement psychosocial.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Les biothérapies (etanercept, efaluzimab, infliximab, adalimumab), doivent être réservées aux patients atteints de psoriasis ayant un score PASI ≥10 et un DLQI &gt;10 en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</p> <p>Chez les patients adultes non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine, un traitement par l'etanercept, l'efaluzimab, l'infliximab ou l'adalimumab peut être envisagé</p>
<b>ASMR (libellé)</b>	Humira n'apporte pas, en termes d'efficacité, d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres Anti-TNFα (Remicade et Enbrel).
<b>Etudes demandées</b>	<b>Etude post-inscription demandée (voir chapitre « Contexte »)</b>

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	22/06/2016 (renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés.</b>
<b>SMR (libellé)</b>	<p>IMPORTANT chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> <p>INSUFFISANT pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Cette spécialité est un traitement de seconde intention chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>
<b>ASMR (libellé)</b>	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

## 07.4 STELARA (ustekinumab)

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	13 mai 2009 (inscription)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</b>
<b>SMR (libellé)</b>	<p>IMPORTANT chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants à au moins deux traitements systémiques parmi lesquels la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.</p> <p>INSUFFISANT pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	STELARA 45 mg, comme les autres biothérapies indiquées dans le psoriasis, est un traitement de recours pour les patients adultes ayant un psoriasis en

	plaques chronique grave en échec (non répondeurs, intolérants ou ayant une contre-indication) à au moins deux traitements systémiques parmi lesquels la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.
<b>ASMR</b> (libellé)	STELARA 45 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) en termes d'efficacité par rapport à ENBREL chez les patients atteints de psoriasis en plaques chronique grave en échec à au moins deux traitements systémiques parmi lesquels la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine
<b>Etudes demandées</b>	<b>Etude post-inscription demandée (voir chapitre « Contexte »)</b>

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	22 juin 2011 (réévaluation)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	Maintien de l'avis précédent.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Maintien de l'avis précédent.
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	16 mars 2016 (renouvellement de l'inscription)
<b>Indication</b>	<b>Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.</b>
<b>SMR</b> (libellé)	IMPORTANT, chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul> INSUFFISANT pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Traitement de seconde intention, chez l'adulte, dans le psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie</li> <li>- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.</li> </ul>
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 08.1 Données relatives à l'étude post-inscription PSOBIOTEQ

#### 8.1.1 Protocole de l'étude

Référence	Cohorte observationnelle prospective multicentrique française de patients recevant un traitement systémique pour un psoriasis cutané (PSOBIOTEQ)
<b>Objectif principal de l'étude</b>	<p>Les objectifs généraux de la cohorte PSOBIOTEQ sont de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Décrire en situation réelle le profil des patients à qui un biomédicament est prescrit ; Préciser le parcours du patient (séquence des traitements...) ;</li><li>▪ Evaluer le bénéfice à long terme des biomédicaments sur une population de patients ayant un psoriasis et observée sur une durée de cinq ans en conditions pragmatiques.</li></ul> <p>Les objectifs de ce rapport intermédiaire sont, en situation réelle, de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Décrire le profil des patients ayant un psoriasis à qui le biomédicament est prescrit ;</li><li>▪ Dans la population des patients recevant effectivement le biomédicament prescrit, décrire sur 36 mois de suivi :<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La stratégie thérapeutique ;</li><li>▪ Le maintien du traitement et du bénéfice thérapeutique ;</li><li>▪ L'évolution des scores de sévérité de la maladie et de son retentissement sur la qualité de vie ;</li><li>▪ Les événements indésirables.</li></ul></li></ul>
<b>Type de l'étude</b>	<p><u>Cohorte observationnelle prospective</u> multicentrique nationale, incluant des patients recevant un traitement systémique (biomédicament ou non) pour un psoriasis cutané modéré à sévère. L'exposition étudiée dans cette cohorte est l'exposition à un biomédicament : infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab et tout autre biomédicament arrivant sur le marché.</p>
<b>Durée de l'étude</b>	<p>Durée de suivi de 5 ans, présentation des résultats intermédiaires après 3 ans de suivi. Début des inclusions : 11/07/2012 Date limite d'inclusion : 31/12/2015</p>
<b>Recrutement des centres investigateurs</b>	<p>La participation à la cohorte PSOBIOTEQ a été proposée à tous les services de dermatologie des centres hospitaliers sur le territoire métropolitain susceptibles de prescrire un médicament biologique remboursable pour le psoriasis, ainsi que le centre d'immunologie-allergologie de Lyon. Tous les centres contactés dans le cadre de la cohorte PSOBIOTEQ ont été répertoriés et décrits selon le lieu et type d'établissement des dermatologues. Pour les centres refusant de participer à la cohorte, les motifs de refus ont également été précisés. La gestion de l'inclusion des centres d'investigation a été réalisée par le Cephepi. La cohorte a été mise en place auprès de tous les centres ayant donné leur accord de participation. Les médecins participants exerçant dans un même service hospitalier ont été considérés comme un seul centre. Certains centres n'ont jamais répondu aux 3 relances (courrier, courriel, fax ou téléphoniques) ; pour ces centres, le motif de non-participation n'est pas disponible. La représentativité des médecins participant à PSOBIOTEQ est effectuée par rapport aux médecins ayant été sollicités mais ne participant pas à l'étude (à partir de ce registre).</p>
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<p>Les patients ont été recrutés de manière consécutive selon les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Patient âgé de 18 ans ou plus ;</li><li>▪ Ayant été informé sur les objectifs et le déroulement de la recherche, et ayant signé son consentement éclairé et écrit à y participer ;</li><li>▪ Consultant ou hospitalisé dans un des services participant à l'étude ;</li><li>▪ Pour un psoriasis cutané (diagnostic clinique) ;</li><li>▪ Chez lequel le médecin a décidé d'instaurer un traitement par le biomédicament étudié. Ce groupe comprendra :<ul style="list-style-type: none"><li>- des patients naïfs recevant leur premier biomédicament ;</li></ul></li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ET des patients ayant déjà reçu un autre biomédicament auparavant.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psoriasis cutané n'étant pas le motif principal de traitement systémique (rhumatisme psoriasique, une maladie de Crohn concomitante, etc.) ;</li> <li>▪ Incapacité à se plier aux modalités de suivi de la cohorte (non joignable par téléphone, incapable de compléter l'auto-questionnaire) ou dont le suivi est jugé difficile ;</li> <li>▪ Traitement administré à l'inclusion ne pouvant être identifié (patient inclus dans un protocole de recherche sur les biomédicaments randomisé en double aveugle par exemple).</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Cohorte observationnelle prospective nationale de patients recevant un traitement systémique (biomédicament ou non) pour un psoriasis modéré à sévère. L'exposition étudiée dans cette cohorte sera l'exposition à un biomédicament : infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab et tout autre biomédicament arrivant sur le marché.</p> <p>La participation à la cohorte a été proposée à tous les services de dermatologie des centres hospitaliers sur le territoire métropolitain susceptibles de prescrire un traitement du psoriasis par biomédicament, ainsi que le centre d'immunologie-allergologie de Lyon. Cent cinquante et un investigateurs de 116 centres ont été sollicités lors de 5 phases de sollicitations/relances. Cinquante-quatre centres (46,6 %) ont répondu. Au total, 37 centres ont ouvert et 135 investigateurs (ou co-investigateurs) ont participé à l'étude.</p>
<b>Traitements étudiés</b>	Exposition à un biomédicament : infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab et tout autre biomédicament arrivant sur le marché.
<b>Critères de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Profil des patients à qui est nouvellement prescrit un traitement par le médicament biologique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Données sociodémographiques et cliniques</u> : âge, sexe, catégorie socio-professionnelle, indice de masse corporelle (IMC) et phototype (Fitzpatrick) ;</li> <li>▪ <u>Mode de vie</u> : vie familiale, consommation de tabac, consommation d'alcool et historique des expositions aux UVs naturels et artificiels ;</li> <li>▪ <u>Histoire et description du psoriasis</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Age au début du psoriasis ;</li> <li>○ Ancienneté du diagnostic du psoriasis ;</li> <li>○ Antécédents familiaux ;</li> <li>○ Symptômes et évolution actuelle ;</li> <li>○ Caractéristiques du psoriasis depuis le début de la maladie.</li> </ul> </li> <li>▪ <u>Evaluation de la sévérité de la maladie et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie par</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Scores de sévérité de la maladie : <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI<sup>3</sup></li> <li>- PGA<sup>4</sup></li> </ul> </li> <li>○ Score de qualité de vie : DLQI<sup>5</sup></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Antécédents et comorbidités</u> : Les principaux antécédents et comorbidités sont présentés, incluant notamment : les maladies cardio-vasculaires, métaboliques, pulmonaires, hépatiques, rénales, inflammatoires (dont les rhumatismes inflammatoires chroniques et les atteintes articulaires ou rachidiennes</li> </ul> </li> </ul>

<sup>3</sup> **Le PASI** (« Psoriasis Area en Severity Index ») est un score permettant d'évaluer quantitativement la sévérité du psoriasis en plaques à partir de plusieurs paramètres (lésions élémentaires, surfaces atteintes et étendue des lésions). Il varie de 0 (pas de psoriasis) à 72 (sévérité maximale).

Il n'existe pas de « bornes » consensuellement admises permettant de définir la sévérité de l'atteinte ; les scores PASI 75 ou PASI 90 correspondent à une réduction du score PASI d'au moins 75 % ou d'au moins 90 % entre 2 évaluations. PASI 90 correspondent à une réduction du score PASI d'au moins 75 % ou d'au moins 90 % entre 2 évaluations.

<sup>4</sup> **Le PGA** (« Physician Global Assessment ») est un score d'activité de la maladie évalué par le médecin, côté par gravité croissante de 0 à 5. En complément du PGA en variable continue, les degrés de sévérité suivants sont considérés : blanchi (0), minime (PGA = 1), léger (PGA = 2), moyen (PGA = 3), sévère (PGA = 4), très sévère (PGA = 5).

<sup>5</sup> **Le DLQI** (« Dermatology Life Quality Index ») est un outil de mesure de la qualité de vie à remplir par le patient qui varie de 0 à 30. Plus le score est élevé et plus la qualité de vie est altérée. En complément du DLQI en variable continue, les catégories suivantes sont considérées : aucun effet sur la qualité de vie du patient (score de 0 à 1), faible effet sur la qualité de vie du patient (score de 2 à 5), effet modéré sur la qualité de vie du patient (score de 6 à 10), effet important sur la qualité de vie du patient (score de 11 à 20), effet extrêmement important sur la qualité de vie du patient (score de 21 à 30). Un changement d'au moins 4 points du DLQI est considéré comme cliniquement pertinent.

- inflammatoires), cancers cutanés, autres cancers et maladies auto-immunes.
- Données du bilan pré-thérapeutique :
    - Explorations biologiques ;
    - Recherche de tuberculose latente avant la date de première prescription du biomédicament ;
    - Notion de grossesse ou allaitement en cours
  - Historique des traitements :
    - Photothérapies par UVA et UVB ;
    - Traitements systémiques antérieurs par méthotrexate et ciclosporine ;
    - Traitements antérieurs par biomédicaments.
  - Modalités de prescription du biomédicament à l'inclusion :
    - Posologie du biomédicament (dose et fréquence) ;
    - Co-traitement par le méthotrexate ou la ciclosporine.
  - Principales caractéristiques des patients ayant ou non reçu auparavant du méthotrexate.
- Suivi des patients recevant effectivement le médicament biologique prescrit**
- Maintien du traitement au cours du suivi :
    - Arrêt du biomédicament, défini par un changement de molécule ou une interruption du traitement reçu à l'instauration pendant plus de 180 jours. Toute interruption < 180 jours n'est pas considérée comme un arrêt et n'a pas été pris en compte pour l'évaluation de l'exposition au biomédicament car il peut être dû à une suspension temporaire (par exemple pour une infection, chirurgie, etc.) ou à des problèmes d'ordre administratif (patient ne prend pas RDV, problèmes d'ordonnance, etc.).
    - Date de fin de traitement, définie comme la date où la définition de l'arrêt de traitement est remplie. Les patients dont le délai entre cette date et la fin du suivi est ≤ 180 jours sont censurés à cette date.
  - Maintien du bénéfice du traitement au cours du suivi : analyse permettant d'évaluer, à partir des scores de sévérité du psoriasis lors de chaque consultation de suivi, si le bénéfice thérapeutique est maintenu (PGA ≤ 2 ou diminution de 50 % du score PASI par rapport à l'instauration) chez les patients ayant obtenu une première réponse favorable dans la fenêtre six mois après l'instauration du biomédicament.
  - Modalités de prescription du biomédicament au cours du suivi :
    - Posologie du biomédicament (dose et fréquence) au cours du suivi des patients ;
    - Co-traitement par le méthotrexate ou la ciclosporine au cours du suivi des patients.
  - Evolution des scores de sévérité et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie au cours du suivi des patients :
    - Evolution des scores de sévérité du psoriasis cutané, depuis l'initiation du biomédicament :
      - **PASI** : score PASI moyen, pas de changement, PASI 50/75/90, augmentation.
      - **PGA** : score PGA moyen, PGA = 0 (blanchi), PGA ≤ 1 (blanchi ou presque blanchi, diminution ≥ 1 point, diminution ≥ 2 points, diminution ≥ 3 points, augmentation.
    - Evolution du score de qualité de vie (DLQI) : score DLQI moyen, pas de changement, DLQI ≤ 1, DLQI = 0, diminution ≥ 3 points, diminution ≥ 5 points, augmentation.
    - Evolution de la réponse thérapeutique du point de vue du patient : questionnaire patient<sup>6</sup>.
  - Evènements indésirables (EI)<sup>7</sup> :

<sup>6</sup> **Questionnaire patient** : il comprend 5 questions, permettant d'évaluer son état de santé et son évolution. Pour chacune des questions, sont rapportées, l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, les fréquences (en %) pour chacune des modalités de la variable (en excluant les patients avec données manquantes du dénominateur).

<sup>7</sup> **Evènement indésirable (EI)** : toute réaction nocive chez un participant auquel un médicament est administré, et qui n'est pas nécessairement liée à ce traitement. Sont également considérés comme des évènements indésirables :

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ EI graves (EIG)<sup>8</sup> ;</li> <li>○ EI non graves dont le lien avec l'exposition au traitement ne peut être exclu selon l'investigateur.</li> <li>○ Lien entre l'évènement et le traitement selon l'investigateur (évènement suspecté ou non être dû au traitement).</li> <li>○ Date de survenue de l'évènement indésirable.</li> <li>○ Evaluation de la fréquence des rebonds après interruption.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Afin de pouvoir répondre aux objectifs de PsoTeq, le nombre de patients à inclure était de 1436 patients pour lesquels est instauré un biomédicament, qu'ils en aient déjà reçu un autre auparavant ou non, avec un quota d'au moins 323 patients par produit au minimum.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<p><u>Centres investigateurs :</u> Tous les centres sélectionnés et ayant accepté de participer et tous les investigateurs participants ont été inclus dans l'analyse.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Population des patients éligibles inclus</u> : ensemble des patients ayant eu une nouvelle prescription de biomédicament à l'inclusion dans la cohorte (date limite au 31/12/2015), c'est-à-dire dans la période comprise entre 15 jours avant l'inclusion et 3 mois suivant l'inclusion dans l'étude. Cette population constitue la population d'analyse des caractéristiques des patients à l'inclusion.</li> <li>- <u>Population des éligibles inclus ayant effectivement débuté le traitement par le biomédicament prescrit</u> : les patients ont eu au moins une visite suivant la prescription du traitement (que le traitement d'intérêt soit en cours à cette visite ou arrêté préalablement). Cette population constitue la population d'analyse des données de suivi. L'analyse des scores de sévérité de la maladie et du retentissement du psoriasis sur la qualité de vie est réalisée dans la population toujours exposée au biomédicament 36 mois après son instauration (et en parallèle, le taux de maintien de la molécule à 36 mois est rapporté).</li> </ul> <p><u>Analyse des données :</u> Les variables catégorielles sont rapportées par l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, les fréquences (en %) pour chacune des modalités de la variable (en excluant les données manquantes du dénominateur). Les variables quantitatives sont rapportées par l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, la moyenne, l'écart type. En cas de variables quantitatives à comportement asymétrique, elles sont présentées avec leur médiane et l'intervalle interquartile (25ème percentile - 75ème percentile), maximum et minimum.</p> <p><u>Prise en compte des données manquantes, incohérentes ou aberrantes :</u> Les données incohérentes ou aberrantes ont été traitées en conformité avec le plan de data management. Les données manquantes concernant les dates de début et fin de traitement ont été estimées pour l'analyse du suivi. Pour cela, nous avons utilisé les dates de visite, les dates de début et fin de traitement ultérieurs ou antérieurs en fonction du type de date manquante.</p>

- tout évènement pouvant être la conséquence de l'arrêt du médicament, y compris, dans le cadre de cette étude, un éventuel effet rebond à l'arrêt du traitement ;
- un manque d'efficacité attendue des propriétés pharmacologiques du médicament.

Cette définition recouvre non seulement les réactions nocives et non voulues résultant de l'utilisation autorisée d'un médicament aux posologies normales, mais aussi celles résultant des erreurs médicamenteuses et des utilisations non conformes aux termes de l'autorisation de mise sur le marché, y compris le mésusage, le surdosage, l'abus de médicaments et les effets indésirables suspectés être liés à une exposition professionnelle.

Même en l'absence d'EI tel que défini ci-dessus, les grossesses et les décès (par exemple de cause inconnue) sont également pris en compte.

<sup>8</sup> **Les EIG** sont définis comme des évènements indésirables (voir ci-dessous) nécessitant une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci, provoque un handicap, une invalidité ou une incapacité durable ou importante, entraîne une anomalie ou une malformation congénitale, met en danger la vie du participant ou entraîne la mort. Remarque : tout évènement qui, selon l'appréciation basée sur les connaissances médicales et scientifiques du clinicien, est considéré comme médicalement important sans répondre à la définition de l'évènement indésirable grave est considéré comme grave.

## Précisions sur les modalités de notification des événements indésirables :

Sont notifiés aux CRPV et aux laboratoires les événements indésirables suivants (Règlement (UE) N°536/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014) survenant dès le moment où le patient a débuté sa participation à l'étude, au cours des cinq ans de suivi et jusqu'à 90 jours après la date de fin de participation, que le traitement ait été pris avant ou après l'inclusion dans l'étude, qu'il soit poursuivi ou interrompu :

- tous les événements indésirables graves dont le lien avec le traitement à l'étude ne peut être exclu ;
- tous les événements indésirables non graves dont le lien avec le traitement à l'étude ne peut être exclu ;
- tous les événements de nature particulière (grossesse, allaitement, surdosage, exposition accidentelle, erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse et décès, avec ou sans effet indésirable associé, bénéfice thérapeutique inattendu.

En complément, les infections, cancers et autres événements indésirables suivants de nature particulière sont transmis aux laboratoires, indépendamment du lien de causalité décrit par le médecin investigateur (même exclus) :

- Infections :  
Dans le cadre de cette étude, tout événement infectieux grave (viral, bactérien, fongique, parasitaire ou infection opportuniste) devra être rapporté.
- Cancers :  
Tout cancer est considéré comme un événement indésirable grave, y compris les carcinomes cutanés (épidermoïdes ou basocellulaires), que ceux-ci aient entraîné ou non une hospitalisation. Dans le cadre de cette étude, tout cancer doit être rapporté (y compris : lymphome mycosis fongoïde et lymphome T cutané, lymphomes et autres hémopathies (parmi lesquelles les MGUS, tumeurs solides).
- Autres événements indésirables « de nature particulière ».

Les événements indésirables « de nature particulière » listés ci-après doivent être considérés comme graves et rapportés dans le cadre de cette étude :

- démyélinisation et sclérose en plaques ;
- sclérose latérale amyotrophique ;
- syndrome de Guillain-Barré ;
- leucoencéphalopathie multifocale progressive ;
- leucoencéphalopathie postérieure réversible ;
- vascularite ;
- aplasie médullaire ;
- suspicion de transmission d'agent infectieux ;
- syndrome métabolique ;
- événements cardio-vasculaires ;
- survenue de maladies auto-immunes et connectivites, y compris les rebonds et les éruptions psoriasiformes sous anti-TNF.

### 8.1.2 Recrutement des centres investigateurs

On ne dispose pas des données permettant d'assurer la représentativité des centres investigateurs.

#### 8.1.1 Données concernant les patients à l'inclusion

##### 8.1.1.1 Effectifs de l'étude

Les effectifs de l'étude pendant la période de sélection et à l'inclusion sont présentés dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Effectifs de l'étude à pendant la période de sélection et à l'inclusion**

Critères	ENBREL (etanercept)	REMICADE (infliximab)	HUMIRA (adalimumab)	STELARA (ustekinumab)
Patients présélectionnés, n	2101 (118 patients non éligibles)			
Patients inclus, n	1983 (131 patients inclus à tort)			
Patients analysés, n	1852			
Patients NON exposés à un médicament biologique, n	860			
Statut du traitement non précisé, n	3			
Patients ayant débuté un traitement par médicament biologique, n	989			
Patients ayant débuté un traitement pour chaque médicament biologique	259	48	395	280
Patients ayant débuté le traitement par médicament biologique dans les 3 mois suivant l'inclusion, n/N (%)	242/259 (93,4)	44/48 (91,7)	364/395 (92,2)	262/280 (93,6)
Patients ayant arrêté prématurément l'étude, n/N (%)	7/242 (2,9)	0/44 (0)	7/364 (1,9)	4/262 (1,5)
Principales causes de l'arrêt de l'étude, (n)	Retrait du consentement (3) Perdu de vue (3)	-	Perdus de vue (2) Retrait de consentement (2) Décision de l'investigateur (2)	Retrait de consentement (4)

Parmi les 1852 patients analysables, 532 patients n'ont pas atteint 36 mois de suivi dont 126 ont arrêté d'étude. La médiane de suivi est de 36 mois et le minimum et maximum de suivi sont respectivement de 0 mois et 36 mois.

Pour l'ensemble de la population, les causes d'arrêt de traitement ont été le retrait du consentement (54,4 %), les patients perdus de vue (21,6 %), le décès du patient (13,6 %, n = 17) et la décision de l'investigateur (10,4 %).

Sur les 17 patients décédés, la cause du décès était connue pour 12 d'entre eux : suicide (n = 2), infarctus du myocarde (n = 2), accident cardiaque (n = 1), mort soudaine (cardiovasculaire, n = 1), altération progressive de l'état général (n = 1), assassinat (n = 1), coma hépatique (n = 1), hématome sous-dural (n = 1), sepsis (n = 1).

Pour chaque médicament biologique, les principales causes d'arrêt du traitement sont précisées dans le Tableau 2 ci-dessus.

### 8.1.1.2 Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (Tableau 2)

**Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 259	REMICADE (infliximab) N = 48	HUMIRA (adalimumab) N = 395	STELARA (ustekinumab) N = 280
Age moyen, an	49,3 (14,6)	49,5 (13,9)	46,2 (13,9)	45,3 (13,5)
<b>Sexe :</b>				
Homme	162 (62,5)	27 (56,2)	248 (62,8)	168 (60,0)
Femme	97 (37,5)	21 (43,8)	147 (37,2)	112 (40,0)
<b>Poids :</b>				
IMC, moyenne (EC)	27,6 (5,8)	29,5 (6)	27,3 (5,7)	29,4 (26)
Surpoids (18,5 ≤ IMC ≤ 25), n (%)	82 (34,7)	10 (22,2)	115 (32,3)	86 (33,9)
Obésité (IMC > 30), n (%)	64 (27,1)	23 (51,1)	102 (28,7)	79 (31,1)

Critères	ENBREL (etanercept) N = 259	REMICADE (infliximab) N = 48	HUMIRA (adalimumab) N = 395	STELARA (ustekinumab) N = 280
<b>Phototype (Fitzpatrick)<sup>9</sup>, n (%) :</b>				
Type I	4 (2)	1 (2,9)	11 (3,8)	6 (3,3)
Type II	<b>65 (32,7)</b>	<b>14 (40)</b>	<b>81 (27,9)</b>	<b>52 (28,7)</b>
Type III	<b>84 (42,2)</b>	<b>12 (34,3)</b>	<b>150 (51,7)</b>	<b>83 (45,9)</b>
Type IV	36 (18,1)	7 (20)	38 (13,1)	30 (16,6)
Type V	8 (4 %)	0 (0)	8 (2,8)	5 (2,8)
Type VI	2 (1)	1 (2,9)	2 (0,7)	5 (2,8)
N (NA)	199 (60)	45 (13)	290 (105)	181 (99)
<b>Histoire de la maladie :</b>				
Age moyen du début, année (EC)	29,3 (16,6)	31,7 (15,6)	27,9 (15,9)	26,6 (14,6)
Ancienneté moyenne du diagnostic, mois (EC)	246,6 (170)	214,9 (147)	223,2 (143,2)	232,8 (143,2)
Antécédent familial de psoriasis, n (%) :				
Oui	101 (41,4)	23 (51,1)	182 (49,5)	120 (44,3)
Non	143 (58,6 %)	22 (48,9)	186 (50,5)	151 (55,7)
N (NA)	236 (23)	45 (3)	368 (27)	271 (9)
<b>Evolution actuelle du psoriasis, n (%) :</b>				
Actif et stable depuis plus de 3 mois	6 (3,7)	2 (6,7)	6 (2,2)	9 (4,3)
En cours d'aggravation	<b>158 (96,3)</b>	<b>28 (93,3)</b>	<b>268 (97,5)</b>	<b>197 (95,2)</b>
En cours d'amélioration	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,5)
Blanchi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
N (NA)	164 (95)	30 (18)	275 (120)	207 (73)

EC : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle

NA : non applicable pour les patients n'ayant pas de valeur

### 8.1.1.3 Principales caractéristiques de la maladie à l'inclusion (Tableau 3)

Tableau 3 : Principales caractéristiques de la maladie à l'inclusion

Critères	ENBREL (etanercept) N = 259	REMICADE (infliximab) N = 48	HUMIRA (adalimumab) N = 395	STELARA (ustekinumab) N = 280
<b>Forme de psoriasis, n (%) :</b>				
<b>En plaques</b>	<b>233 (92,1)</b>	<b>41 (85,4)</b>	<b>361 (93,5)</b>	<b>251 (91,9)</b>
<b>En gouttes</b>	38 (15,0)	12 (25,0)	59 (15,3)	56 (20,5)
Pustuleux localisé	7 (2,8)	1 (2,1)	13 (3,4)	14 (5,1)
Pustuleux généralisé	-	-	2 (0,5)	-
Erythrodermie	5 (2,0)	8 (16,7)	13 (3,4)	4 (1,5)
Onychopathie	-	2 (4,2)	18 (4,7)	2 (0,7)
Données manquantes	6 (2,3)	-	8 (2,0)	5 (1,8)
<b>PGA, n (%) :</b>				
N (NA)	199 (60)	35 (13)	304 (91)	184 (96)
0 – blanchi	0 (0,0)	0 (0)	1 (0,3)	1 (0,5)
1 – minime	7 (3,5)	3 (8,6)	9 (3,0)	10 (5,4)
2 – léger	20 (10,1)	3 (8,6)	34 (11,2)	22 (12)
<b>3 – moyen</b>	<b>94 (47,2)</b>	<b>12 (34,3)</b>	<b>130 (42,8)</b>	<b>86 (46,7)</b>
<b>4 – sévère</b>	<b>72 (36,2)</b>	<b>11 (31,4)</b>	<b>120 (39,5)</b>	<b>61 (33,2)</b>
5 – très sévère	6 (3,0)	6 (17,1)	10 (3,3)	4 (2,2)
<b>PASI chez les patients ayant un psoriasis en plaques :</b>				
N (NA)	212 (21)	38 (3)	336 (25)	221 (30)
<b>Moyenne (EC)</b>	<b>12,8 (7,3)</b>	<b>14,2 (8,6)</b>	<b>14,6 (8,7)</b>	<b>13,0 (8,4)</b>
Min/max	0 / 35,6	0,7 / 38,9	0 / 50	0 / 42,4
Médiane [IQR]	11,8 [7,2 ; 17,3]	12,6 [7,9 ; 18,2]	13,1 [8,6 ; 19,2]	11,0 [6,8 ; 17,6]

#### <sup>9</sup> Phototype de Fitzpatrick :

Type I : Peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux / ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil

Type II : Peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs / Bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil

Type III : Peau claire, cheveux blonds ou châtain / A parfois des coups de soleil, bronze progressivement

Type IV : Peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés / Attrape peu de coups de soleil, bronze bien.

Type V : Peau foncée, yeux foncés / A rarement des coups de soleil, bronze facilement.

Type VI : Peau noire/ Peau foncée, n'a jamais de coups de soleil.

Critères	ENBREL (etanercept) N = 259	REMICADE (infliximab) N = 48	HUMIRA (adalimumab) N = 395	STELARA (ustekinumab) N = 280
<b>DLQI :</b>				
N (NA)	217 (42)	34 (14)	329 (66)	231 (49)
<b>Moyenne (EC)</b>	<b>11 (7,4)</b>	<b>13,9 (8,2)</b>	<b>11,6 (7,5)</b>	<b>11,6 (7,7)</b>
Min/max	0 / 30	0 / 30	0 / 29	0 / 30
Médiane [IQR]	10 [5 ; 15]	13,5 [9 ; 21]	11 [5 ; 8]	11,0 [5 ; 18]
<b>DLQI par classe :</b>				
N (NA)	217 (42)	34 (14)	329 (66)	231 (49)
Aucun impact sur la QV (score de 0 à 1)	14 (6,5)	2 (5,9)	16 (4,9)	19 (8,2)
Faible impact (score de 2 à 5)	<b>47 (21,7)</b>	4 (11,8)	<b>68 (20,7)</b>	<b>47 (20,3)</b>
Impact modéré (score de 6 à 10)	<b>56 (25,8)</b>	<b>7 (20,6)</b>	<b>78 (23,7)</b>	<b>47 (20,3)</b>
Impact important (score de 11 à 20)	<b>77 (35,5)</b>	<b>12 (35,3)</b>	<b>115 (35,0)</b>	<b>82 (35,5)</b>
Impact extrêmement important (score de 21 à 30)	23 (10,6)	<b>9 (26,5)</b>	52 (15,8)	36 (15,6)
<b>Localisation des lésions :</b>				
N	259	48	394	278
<b>Tronc</b>	<b>210 (81,7)</b>	<b>34 (70,8)</b>	<b>298 (79,3)</b>	<b>198 (75,0)</b>
<b>Membres supérieurs</b>	<b>207 (84,1)</b>	<b>33 (68,8)</b>	<b>305 (81,1)</b>	<b>210 (79,5)</b>
<b>Membres inférieurs</b>	<b>210 (85,4)</b>	<b>38 (79,2)</b>	<b>331 (88,0)</b>	<b>231 (87,5)</b>
Paume	37 (15,0)	19 (39,6)	62 (16,5)	52 (19,7)
Visage	50 (20,3)	14 (29,2)	118 (31,4)	84 (31,8)
Plante	29 (11,8)	14 (29,2)	59 (15,7)	49 (18,6)
Aine	26 (10,6)	12 (25,0)	59 (15,7)	50 (18,9)
<b>Cuir chevelu</b>	<b>143 (58,1)</b>	<b>35 (72,9)</b>	<b>265 (70,5)</b>	<b>140 (53,0)</b>
Aisselles	28 (11,4)	13 (27,1)	50 (13,3)	36 (13,6)
Lésions unguéales	70 (28,0)	18 (37,5)	130 (34,6)	80 (30,3)
Pli interfessier et/ou marge anale	69 (28,0)	7 (14,6)	96 (25,5)	69 (26,1)
Autres plis	24 (9,8)	6 (12,5)	37 (9,8)	49 (18,6)
Régions génitales	24 (9,8)	0 (0)	0 (0)	2 (0,8)
Données manquantes	13 (5,0)	-	18 (4,6)	14 (5,0)
<b>Vaccination BCG, n (%) :</b>				
N (NA)	155 (104)	32 (16)	255 (140)	173 (107)
Oui	<b>128 (82,6)</b>	<b>20 (62,5)</b>	<b>185 (72,5)</b>	<b>141 (81,5)</b>
Non	15 (9,7)	6 (18,8)	27 (10,6)	19 (11,0)
Ne sait pas	12 (7,7)	6 (18,8)	43 (16,9)	13 (7,5)

EC : écart-type ; IQR : interquartile range / intervalle interquartile  
NA : non applicable pour les patients n'ayant pas de valeur

#### 8.1.1.4 Antécédents de traitement (Tableau 4)

Tableau 4 : Antécédents de traitement

Critères	ENBREL (etanercept) N = 259	REMICADE (infliximab) N = 48	HUMIRA (adalimumab) N = 395	STELARA (ustekinumab) N = 280
<b>Traitement antérieur par PUVA thérapie ou photothérapie UVB, n (%) :</b>				
Oui, n/N (%)	191/259 (74,6)	31/48 (64,6)	274 (69,9)	215 (77,3)
<b>Motif d'arrêt renseigné, n (%) :</b>				
N	93	19	139	105
Cure terminée	3 (3,3)	-	5 (3,6)	1 (1,0)
<b>Manque d'efficacité</b>	<b>79 (86,8)</b>	<b>16 (84,2)</b>	<b>125 (89,9)</b>	<b>96 (91,4)</b>
Mauvaise tolérance	7 (7,7)	4 (21,1)	20 (14,4)	13 (12,4)
Souhait du patient	1 (1,1)	-	-	2 (1,9)
Blanchiment	4 (4,4)	-	7 (5,0)	5 (4,8)
Raison médicale	-	-	1 (0,7)	1 (1,0)
<b>Antécédents de traitement systémiques conventionnels, n (%)</b>	<b>214/259 (82,6)</b>	<b>42/48 (87,5)</b>	<b>350/395 (88,6)</b>	<b>235/280 (83,9)</b>
<b>Nombre de traitements systémiques conventionnels reçus, n (%) :</b>				
N	259	48	395	280
0 traitement	45 (17,4)	6 (12,5)	45 (11,4)	45 (16,1)
<b>1 traitement</b>	<b>188 (72,6)</b>	<b>35 (72,9)</b>	<b>298 (75,4)</b>	<b>179 (63,9)</b>
2 traitements	26 (10)	7 (14,6)	52 (13,2)	56 (20)

Critères	ENBREL (etanercept) N = 259	REMICADE (infliximab) N = 48	HUMIRA (adalimumab) N = 395	STELARA (ustekinumab) N = 280
<b>Traitement par MÉTHOTREXATE :</b> Patients traités, n/N (%)	<b>204/259 (78,8)</b>	<b>42/48 (87,5)</b>	<b>325/395 (82,3)</b>	<b>223/280 (79,6)</b>
<b>Motif d'arrêt, n (%) :</b>				
N	204	42	325	223
Cure terminée	3 (1,6)	-	2 (0,7)	1 (0,5)
<b>Manque d'efficacité</b>	<b>121 (66,1)</b>	<b>28 (68,3)</b>	<b>185 (64,7)</b>	<b>145 (71,1)</b>
Mauvaise observance	2 (1,1)	1 (2,4)	3 (1,0)	4 (2,0)
<b>Mauvaise tolérance</b>	<b>55 (30,1)</b>	<b>16 (39,0)</b>	<b>113 (39,5)</b>	<b>57 (27,9)</b>
<b>Survenue d'une contre-indication</b>	<b>13 (7,1)</b>	<b>3 (7,3)</b>	<b>19 (6,6)</b>	<b>16 (7,8)</b>
Souhait du patient	11 (6,0)	-	15 (5,2)	7 (3,4)
Blanchiment	2 (1,1)	-	-	3 (1,5)
Raison non médicale	5 (2,7)	-	6 (2,1)	6 (2,9)
Données manquantes	21 (10,3)	1 (2,4)	39 (12,0)	19 (8,5)
<b>Si non, motif de non-recours, n (%) :</b>				
N	55	6	70	57
<b>Contre-indication ou non indication</b>	<b>19 (90,5)</b>	<b>3 (50)</b>	<b>16 (80,0)</b>	9 (37,5)
Raison non médicale	2 (9,5)	-	4 (20,0)	15 (62,5)
Données manquantes	34 (61,8)	3 (50)	50 (71,4)	33 (57,9)
<b>Traitement par CICLOSPORINE :</b> Patients traités, n/N (%)	<b>36/259 (13,9)</b>	<b>7/48 (14,6)</b>	<b>77 (19,5)</b>	<b>68 (24,3)</b>
<b>Motif d'arrêt, n (%) :</b>				
N	36	7	77	1 (1,9)
<b>Manque d'efficacité</b>	<b>17 (56,7)</b>	<b>4 (66,7)</b>	<b>36 (56,2)</b>	<b>35 (66,0)</b>
<b>Mauvaise tolérance</b>	<b>6 (20,0)</b>	1 (14,3)	<b>16 (25,0)</b>	<b>14 (26,4)</b>
Survenue d'une contre-indication	1 (3,3)	1 (14,3)	8 (12,5)	7 (13,2)
Souhait du patient	4 (13,3)	-	3 (4,7)	3 (5,7)
Blanchiment	2 (6,7)	-	4 (6,2)	3 (5,7)
Raison non médicale	2 (6,7)	-	8 (12,5)	2 (3,8)
Mauvaise observance	-	1 (14,3)	-	2 (3,8)
Données manquantes	6 (16,7)	1 (14,3)	13 (16,9)	15 (22,1)
<b>Si non, motif de non-recours, n (%) :</b>				
N	223	41	318	212
<b>Contre-indication ou non indication</b>	<b>18 (81,8)</b>	-	<b>15 (56,6)</b>	17 (50)
Raison non médicale	4 (18,2)	-	12 (44,4)	17 (50)
Données manquantes	201 (90,1)	41 (100)	291 (91,5)	178 (84)
<b>Antécédents de traitement par MÉDICAMENT BIOLOGIQUE, n (%)</b>	<b>26/259 (10)</b>	<b>20/48 (41,7)</b>	<b>66 (16,7)</b>	<b>115 (41,1)</b>
<b>Nombre de médicaments biologiques reçus, n (%) :</b>				
N	259	48	395	280
0 médicament biologique	233 (90)	28 (58,3)	329 (83,3)	165 (58,9)
1 médicament biologique	17 (6,6)	6 (12,5)	60 (15,2)	65 (23,2)
2 médicaments biologiques	6 (2,3)	6 (12,5)	6 (1,5)	41 (14,6)
3 médicaments biologiques ou plus	3 (1,2)	8 (16,7)	0 (0)	9 (3,2)

### 8.1.1.5 Modalités de prescription du médicament biologique à l'instauration du traitement

Les modalités de prescription de l'etanercept, de l'infliximab et de l'adalimumab concernant la posologie et les co-prescriptions par méthotrexate et par ciclosporine sont présentées dans le Tableau 5.



**Tableau 5 : Modalités de prescription du médicament biologique à l'inclusion (etanercept, infliximab et adalimumab)**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 259	REMICADE (infliximab)	HUMIRA (adalimumab)
Posologie initiale du médicament biologique conforme au RCP*, n/N (%)	235/237 (99,2)	11/25 (44,0)	234/361 (64,8)
Co-traitement avec du MTX, n/N (%)	17/259 (6,6)	1/48 (2,1)	13 (3,3)
Co-traitement avec de la ciclosporine, n/N (%)	1/259 (0,4)	-	1 (0,3)

\* Etanercept : 50 mg ou 100 mg/semaine ; infliximab : 5 mg/kg/2 semaines ; adalimumab : dose d'attaque de 80 mg puis 40 mg/2 semaines<sup>¶¶</sup>.

Pour l'ustekinumab, la posologie recommandée est fonction du poids du patient soit 45 mg/4 semaines pour les poids < 100 kg (81,3 % des patients) et 90 mg/4 semaines pour les poids ≥ 100 kg (18,7 % des patients).

La posologie recommandée a été respectée pour 66,0 % (126/191) des patients ayant un poids < 100 kg et pour 63,6 % (28/44) des patients ayant un poids ≥ 100 kg.

Le méthotrexate a été co-prescrit chez 1,9 % (4/274) des patients ayant un poids < 100 kg et chez 4,1 % (2/49) des patients ayant un poids ≥ 100 kg.

La ciclosporine a été co-prescrite chez 1,4 % (3/274) des patients ayant un poids < 100 kg et chez aucun patient ayant un poids ≥ 100 kg.

## 8.1.2 Résultats d'efficacité et de qualité de vie sur le suivi des patients jusqu'à 36 mois

### 8.1.2.1 Effectifs au cours du suivi (Tableau 6)

**Tableau 6 : Effectifs au cours du suivi**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 259	REMICADE (infliximab) N = 48	HUMIRA (adalimumab) N = 395	STELARA (ustekinumab) N = 280
<b>Population évaluable</b> sur la totalité du suivi (patients ayant débuté le médicament biologique), n (%)	242 (93,4)	44 (91,7)	364 (92,2)	262 (93,6)
<b>Population ayant arrêté le suivi</b> , n (%)	7 (2,9)	0 (0)	7 (1,8)	4 (1,5)
<b>Motifs d'arrêt du suivi, n (%) :</b>				
Patient perdu de vue	3 (42,9)	-	2 (28,6)	0 (0)
Retrait de consentement	3 (42,9)	-	2 (28,6)	4 (100)
Décision de l'investigateur	0 (0)	-	2 (28,6)	0 (0)
Décès du patient	1 (14,3)	-	1 (14,3)	0 (0)
<b>Si décès, cause du décès :</b>				
Coma hépatique	1 (14,3)	-	Hématome sous-dural	-

### 8.1.2.1 Description des modalités de prescription du médicament biologique au cours du suivi

Les modalités de prescription au cours du suivi de l'etanercept, l'infliximab et l'adalimumab concernant la posologie et les co-prescriptions par méthotrexate et par ciclosporine sont présentées dans le Tableau 7.

**Tableau 7 : Description des modalités de prescription du médicament biologique au cours du suivi (etanercept, infliximab et adalimumab)**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	
			40 mg/2 sem.	40 mg/sem. ou 80 mg/2 sem.
<b>Posologie conforme au RCP*, n/N (%) :</b>				
6 mois	96/165 (58,2)	14/23 (60,9)	177/271 (65,3)	85/271 (31,4)
12 mois	83/131 (63,4)	8/15 (53,3)	152/228 (66,7)	64/228 (28,1)
24 mois	36/57 (63,2)	1/5 (20)	61/107 (57,0)	23/107 (21,5)
36 mois	53/85 (62,4)	6/10 (60)	103/161 (64,0)	37/161 (23,0)
<b>Posologie &lt; dose recommandée (ou dose minimale recommandée), n/N (%) :</b>				
6 mois	1/165 (0,6)	1/23 (4,3)	3/271 (1,1)	1/271 (0,4)
12 mois	0/131 (0)	2/15 (13,3)	8/228 (3,5)	0/228 (0)
24 mois	0/57 (0)	1/5 (20)	19/107 (17,8)	2/107 (1,9)
36 mois	0/85 (0)	2/10 (20)	17/161 (10,6)	0/161 (0)
<b>Posologie &gt; dose recommandée (ou dose maximale recommandée), n/N (%) :</b>				
6 mois	68/165 (41,2)	8/23 (34,8)	-	5/271 (1,8)
12 mois	48/131 (36,6)	5/15 (33,3)	-	4/228 (1,8)
24 mois	21/57 (36,8)	3/5 (60)	-	2/107 (1,9)
36 mois	32/85 (37,6)	2/10 (20)	-	4/161 (2,5)
<b>Co-traitement par méthotrexate, n/N (%) :</b>				
6 mois	12/173 (6,9)	1/34 (2,9)	13/281 (4,6)	
12 mois	13/137 (9,5)	3/21 (1,3)	10/234 (4,3)	
24 mois	6/87 (6,9)	3/10 (30)	9/163 (5,5)	
36 mois	4/59 (6,8)	2/7 (28,6)	6/107 (5,6)	
<b>Co-traitement par ciclosporine, n/N (%) :</b>				
6 mois	0/173 (0)	0/34 (0)	0/281 (0)	
12 mois	0/137 (0)	0/21 (0)	0/234 (0)	
24 mois	0/87 (0)	0/10 (0)	0/163 (0)	
36 mois	0/59 (0)	0/7 (0)	0/107 (0)	

\* **Etanercept** : 50 mg/semaine ; **infliximab** : 5 mg/kg/8 semaines ; **adalimumab** : 40 mg/2 semaines pendant 16 semaines puis si efficacité insuffisante : 40 mg/semaine ou 80 mg/2 semaines.

Les modalités de prescription au cours du suivi de l'ustekinumab concernant la posologie et les co-prescriptions par méthotrexate et par ciclosporine sont présentées dans le Tableau 8. Selon les RCP, après les 2 doses d'attaque de 45 mg chez les patients ayant un poids ≤ 100 kg et de 90 mg chez les patients ayant un poids > 100 kg à 4 semaines d'intervalle, le traitement se poursuit avec la même dose à un rythme d'une administration toutes les 12 semaines.

**Tableau 8 : Description des modalités de prescription de l'ustekinumab au cours du suivi**

Critères	STELARA (ustekinumab) N = 262	
	Poids < 100 kg 45 mg/12 semaines N = 214	Poids ≥ 100 kg 90 mg/12 semaines N = 49
<b>Posologie conforme au RCP*, n/N (%) :</b>		
6 mois	121/168 (72,0)	25/42 (59,5)
12 mois	88/143 (61,5)	21/37 (56,8)
24 mois	46/87 (63,2)	9/15 (60)
36 mois	57/111 (51,4)	17/25 (68)
<b>Posologie &lt; dose recommandée (ou dose minimale recommandée), n/N (%) :</b>		
6 mois	0/168 (0)	8/42 (19,0)
12 mois	0/143 (0)	7/37 (18,9)
24 mois	3/87 (3,4)	3/15 (20)
36 mois	1/111 (0,9)	4/25 (16)
<b>Posologie &gt; dose recommandée (ou dose maximale recommandée), n/N (%) :</b>		

Critères	STELARA (ustekinumab) N = 262	
	Poids < 100 kg 45 mg/12 semaines N = 214	Poids ≥ 100 kg 90 mg/12 semaines N = 49
6 mois	47/168 (28,0)	9/42 (21,4)
12 mois	55/143 (38,5)	9/37 (31,1)
24 mois	38/87 (43,7)	3/15 (20)
36 mois	53/111 (21,8)	4/25 (16)
<u>Co-traitement par méthotrexate, n/N (%) :</u>		
6 mois	2/171 (1,2)	1/44 (2,7)
12 mois	2/145 (1,4)	1/37 (2,7)
24 mois	3/112 (2,7)	0/26 (0)
36 mois	4/90 (4,4)	0/15 (0)
<u>Co-traitement par ciclosporine, n/N (%) :</u>		
6 mois	0/171 (0)	0/44 (0)
12 mois	0/145 (0)	0/37 (0)
24 mois	0/112 (0)	0/26 (0)
36 mois	0/90 (0)	0/15 (0)

### 8.1.2.2 Maintien du traitement au cours du suivi

Les résultats concernant le maintien du traitement au cours du suivi sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Maintien du traitement au cours du suivi (36 mois)

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
<b>Type d'arrêt du médicament biologique, n (%) :</b>				
N	160	34	202	111
Arrêt sans reprise à 180 j	36 (22,5)	9 (26,5)	60 (29,7)	<b>56 (50,5)</b>
Substitution par un autre médicament biologique	<b>124 (77,5)</b>	<b>25 (73,5)</b>	<b>142 (70,3)</b>	<b>55 (49,5)</b>
<b>Motif d'arrêt renseigné, n (%) :</b>				
N	160	34	202	111
Manque d'efficacité	<b>86 (67,7)</b>	<b>13 (38,2)</b>	<b>96 (61,9)</b>	<b>36 (45,9)</b>
Mauvaise tolérance	2 (1,6)	<b>13 (38,2)</b>	2 (1,3)	2 (8,3)
Contre-indication	13 (10,2)	2 (9,5)	27 (17,4)	5 (8,3)
Souhait du patient	14 (11,0)	4 (19,0)	31 (20,0)	10 (16,7)
Blanchiment	17 (13,4)	2 (9,5)	10 (6,5)	9 (15,0)
Raison non médicale	5 (3,9)	-	3 (1,9)	1 (1,7)
Données manquantes	33 (20,6)	13 (38,2)	47 (23,3)	51 (45,9)
<b>Statut des patients à 36 mois, n (%) :</b>				
Arrêt du traitement	<b>160/242 (66,1)</b>	<b>34/44 (77,3)</b>	<b>202/364 (55,5)</b>	<b>111/262 (42,4)</b>
Toujours exposé au traitement	59 (24,4)	7/44 (15,9)	107/364 (29,4)	113/262 (43,1)
Pas d'information	23 (9,5)	3/44 (6,8)	55/364 (15,1)	38/262 (14,5)
<b>Durée du traitement, mois :</b>				
Moyenne (EC)	<b>18 (13,2)</b>	<b>15,7 (11,6)</b>	<b>20,4 (13,4)</b>	<b>24,3 (13)</b>
Min/Max	05 / 36	1,3/36	0,2 / 36	0,2 / 36
Médiane	15,7	10,9	20,2	30,3
<b>Durée du traitement avant arrêt *, mois :</b>				
Moyenne (EC)	<b>11,4 (9,4)</b>	<b>11,9 (8,4)</b>	<b>13,5 (9,8)</b>	<b>14,2 (10)</b>
Min/Max	0,5 / 34,6	1,3 / 33,8	0,2 / 35,8	0,2 / 35
Mediane	7,6	10,3	11,6	12,2

\* Arrêt pour cause de substitution ou autre cause

\*\* L'analyse a été réalisée pour l'ensemble de la population évaluable pour le suivi à 36 mois et ayant obtenu une première réponse favorable dans la fenêtre six mois après instauration du médicament biologique. Cette analyse porte sur 70 patients.

### 8.1.2.3 Résultats sur les scores de sévérité

#### ► Score PASI

Le tableau suivant rapporte le score PASI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois et qui ont au moins un score au cours du suivi (Tableau 10).

**Tableau 10 : Evolution du score PASI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois chez les patients ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
<b>Score PASI moyen (EC) :</b>				
N	54	6	99	104
0 mois	13,3 (7,7)	9,1 (5,1)	13,3 (8,3)	13,5 (8,4)
6 mois	2,2 (2,9)	1,9 (1,8)	1,4 (2,4)	2,3 (3,6)
12 mois	2,1 (2,0)	1,9 (2,1)	1,5 (1,9)	3,2 (9,3)
24 mois	2,9 (4,2)	1,0 (1,2)	1,1 (1,9)	2,2 (3,7)
36 mois	3,6 (3,1)	0,6 (0,8)	1,5 (2)	3,2 (8,9)

L'analyse suivante porte sur le score PASI au cours du suivi chez les patients ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée (Tableau 11).

**Tableau 11 : Résultats sur le score PASI au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée**

Score PASI	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
<b>à 6 mois :</b>				
N	37	5	69	61
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	12,1 (8,2)	7,2 (6,5)	11,5 (8,6)	10,4 (7,6)
PASI 75, n (%)	30 (81,1)	3 (60)	54 (78,3)	45 (73,8)
PASI 90, n (%)	17 (45,9)	2 (40)	41 (59,4)	27 (44,3)
<b>à 12 mois :</b>				
N	35	5	62	61
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	11,5 (6,8)	7 (5,9)	12 (8,6)	9,2 (10,6)
PASI 75, n (%)	9 (25,7)	2 (80)	49 (79,0)	41 (67,2)
PASI 90, n (%)	15 (42,9)	1 (20)	32 (51,6)	29 (47,5)
<b>à 24 mois :</b>				
N	41	4	77	73
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	9,8 (7)	9 (5,7)	12,6 (8,5)	10,9 (7,7)
PASI 75, n (%)	23 (56,1)	3 (75)	64 (83,1)	58 (79,5)
PASI 90, n (%)	13 (31,7)	2 (50)	54 (70,1)	37 (50,7)
<b>à 36 mois :</b>				
N	41	5	78	70
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	10,5 (7,5)	8,5 (5,4)	10,9 (7,9)	10,3 (9,9)
PASI 75, n (%)	22 (53,7)	5 (100)	61 (78,2)	52 (75,4)
PASI 90, n (%)	11 (26,8)	5 (100)	46 (59,0)	31 (44,9)

#### ► Score PGA

Le tableau suivant rapporte le score PGA moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois et qui ont au moins un score au cours du suivi (Tableau 12).

**Tableau 12 : Evolution du score PGA moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
<b>Score PGA moyen (EC) :</b>				
N	56	7	97	100
0 mois	3,2 (70,8)	3,2 (0,8)	3,1 (0,8)	3,1 (1,0)
6 mois	1,1 (0,9)	1,1 (0,8)	0,6 (0,7)	0,9 (0,9)
12 mois	1,2 (0,9)	1,2 (0,9)	0,7 (0,8)	0,8 (0,8)
24 mois	1,2 (0,9)	1,2 (0,9)	0,6 (0,7)	0,9 (0,9)
36 mois	1,5 (1)	1,5 (1,0)	0,8 (0,8)	1,0 (1,0)

L'analyse suivante porte sur le score PGA au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois ayant un score PGA à l'inclusion et à la visite concernée (Tableau 13).

**Tableau 13 : Résultats sur le score PGA au cours du suivi chez les patients ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée**

Variation du score DLQI entre la valeur initiale et celle observée à chaque visite :	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
<b>à 6 mois :</b>				
N	37	4	65	50
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	2,1 (1,1)	2,5 (2,1)	2,4 (1,2)	2,2 (1,2)
PGA = 0 ou 1, n (%)	27 (77,1)	2/3 (66,7)*	52 (85,2)	36 (80)
PGA = 0, n (%)	9 (24,3)	2/4 (50)**	30 (46,2)	16 (32)
<b>à 12 mois :</b>				
N	34	5	57	42
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	2,2 (67,2)	2,4 (1,5)	2,3 (1,2)	2,2 (1,3)
PGA = 0 ou 1, n (%)	23 (25,7)	4/4 (100)*	45 (83,3)	28 (71,8)
PGA = 0, n (%)	9 (25,7)	1/5 (20)**	26 (45,6)	18 (42,9)
<b>à 24 mois :</b>				
N	38	4	69	60
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	2,2 (0,8)	2,6 (1,4)	2,6 (1,0)	2,1 (1,2)
PGA = 0 ou 1, n (%)	20 (54,1)	3/3 (100)	41 (61,2)	26 (47,3)
PGA = 0, n (%)	9 (23,7)	1/4 (25)	25 (36,2)	16 (26,7)
<b>à 36 mois :</b>				
N	34	4	69	54
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	2,0 (1,1)	2 (0,9)	2,3 (1,1)	2,0 (1,2)
PGA = 0 ou 1, n (%)	20 (58,8)	3/3 (100)*	43 (65,2)	25 (49)
PGA = 0, n (%)	9 (25,7)	1/4 (25)**	24 (34,8)	16 (29,6)

\* Seuls les patients avec un PGA > 0 ou 1 à l'instauration sont pris en compte.

\*\* Seuls les patients avec un PGA > 0 à l'instauration sont pris en compte.

#### 8.1.2.4 Résultats sur la qualité de vie

##### ► Score DLQI

Le tableau suivant rapporte le score DLQI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois et qui ont au moins un score au cours du suivi (Tableau 14).

**Tableau 14 : Evolution du score DLQI moyen au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois ayant un score à l'inclusion et au moins un score au cours du suivi**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
<b>Score DLQI moyen (EC) :</b>				
N	59	7	102	113
0 mois	11,1 (7,5)	15,6 (10)	11,1 (7,7)	11,1 (8)
6 mois	2,5 (2,8)	2 (2,8)	1,9 (3,9)	2,6 (4,6)
12 mois	2,6 (5,6)	3,6 (4,2)	2,0 (3,2)	1,6 (2,7)

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
24 mois	2,9 (4,3)	2,2 (3)	1,7 (3,1)	2,0 (3,2)
36 mois	3,1 (3,3)	3,3 (3,7)	1,7 (2,9)	2,4 (4,0)

L'analyse suivante porte sur le score DLQI au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois ayant un score PGA à l'inclusion et à la visite concernée (Tableau 15).

**Tableau 15 : Résultats sur le score DLQI au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 26 mois ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée**

Score DLQI	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
<b>à 6 mois :</b>				
N	31	5	60	62
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	8,7 (7,5)	13,6 (9,1)	8,5 (8,3)	8,6 (8,7)
DLQI = 0	9 (30,0)	1 (20)	31 (53,4)	23 (39,7)
Réduction du score ≥ 3, n (%)	24 (77,4)	4 (80)	43 (71,7)	44 (71,0)
Réduction du score ≥ 5, n (%)	20 (64,5)	4 (80)	37 (61,7)	38 (61,3)
<b>à 12 mois :</b>				
N	30	4	61	56
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	9,1 (7,1)	14,8 (8,3)	8,0 (7,5)	9,8 (7,7)
DLQI = 0	11 (37,9)	0 (0)	25 (42,4)	25 (48,1)
Réduction du score ≥ 3, n (%)	25 (83,3)	4 (100)	45 (73,8)	46 (82,1)
Réduction du score ≥ 5, n (%)	22 (73,3)	4 (100)	36 (59,0)	37 (66,1)
<b>à 24 mois :</b>				
N	37	5	74	69
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	8,9 (6,1)	13,1 (8,0)	9,4 (7,8)	9,1 (7,7)
DLQI = 0	8 (22,2)	0 (0)	23 (31,9)	22 (33,8)
Réduction du score ≥ 3, n (%)	32 (86,5)	5 (100)	58 (78,4)	56 (81,2)
Réduction du score ≥ 5, n (%)	27 (73,0)	4 (80)	51 (68,9)	47 (68,1)
<b>à 36 mois :</b>				
N	27	4 (0)	56	54
Variation vs l'inclusion, moyenne (EC)	9,2 (5)	9,9 (5,5)	9,5 (7,5)	8,1 (7,6)
DLQI = 0	7 (25,9)	0 (0)	15 (27,8)	11 (21,6)
Réduction du score ≥ 3, n (%)	23 (85,2)	4 (100)	46 (82,1)	39 (72,2)
Réduction du score ≥ 5, n (%)	20 (74,1)	3 (75)	39 (69,6)	33 (61,1)

### ► Questionnaire patient

L'analyse suivante porte sur les patients toujours en cours de traitement à 36 mois (Tableau 16).

**Tableau 16 : Résultats sur le questionnaire patient au cours du suivi chez les patients encore sous traitement à 36 mois ayant un score à l'inclusion et à la visite concernée**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
<b>A 6 mois</b>				
Patients encore sous traitement à 36 mois	59	7	107	113
Par rapport à la visite précédente, au cours des dernières 48 h, vous vous êtes senti :				
Mieux, n/N (%)	<b>34/38 (89,5)</b>	<b>2/5 (40)</b>	<b>52/66 (78,8)</b>	<b>66/82 (80,5)</b>
Pas de changement, n/N (%)	4/38 (10,5)	2/5 (40)	13/66 (19,7)	12/82 (14,6)
Moins bien, n/N (%)	0/38 (0)	1/5 (20)	1/66 (1,5)	4/82 (4,9)
Importance de l'amélioration, n/N (%) :				
<b>Très importante</b>	<b>28/33 (84,8)</b>	<b>2/2 (100)</b>	<b>45/52 (86,5)</b>	<b>52/66 (78,8)</b>
Modérément importante	5/33 (15,2)	0/2 (0)	4/52 (7,7)	9/66 (13,6)
Légèrement importante	0/33 (0)	0/2 (0)	3/52 (5,8)	5/66 (7,6)
Pas du tout importante	0/33 (0)	0/2 (0)	0/52 (0)	0/66 (0)
Acceptabilité ou non de rester dans le même état que dans les dernières 48 h :				
<b>Acceptable, n/N (%)</b>	<b>35/38 (92,1)</b>	<b>4/5 (80)</b>	<b>64/67 (95,5)</b>	<b>75/84 (89,3)</b>
Non acceptable, n/N (%)	3/38 (7,9)	1/5 (20)	3/67 (4,5)	9/84 (10,7)

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N + 262
Considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale, l'état actuel est :				
<b>Satisfaisant, n (%)</b>	<b>34/38 (89,5)</b>	<b>3/5 (60)</b>	<b>63/67 (94,0)</b>	<b>76/84 (90,5)</b>
Non satisfaisant, n (%)	4/38 (10,5)	2/5 (40)	4/67 (6)	8/76 (9,5)
Est-ce que le traitement reçu depuis la dernière visite a amélioré notablement l'état de santé, n/N (%) :				
<b>Oui</b>	<b>38/38 (100)</b>	<b>3/4 (75)</b>	<b>61/66 (92,4)</b>	79/84 (94)
Non	0/38 (0)	1/4 (25)	5/66 (7,6)	5/84 (6)
<b>A 36 mois</b>				
Patients encore sous traitement à 36 mois	59	7	107	113
Par rapport à la visite précédente, au cours des dernières 48 h, vous vous êtes senti :				
Mieux, n/N (%)	10/33 (30,3)	2/5 (40)	16/62 (25,8)	22/73 (30,1)
Pas de changement, n/N (%)	<b>18/33 (54,5)</b>	1/5 (20)	<b>41/62 (66,1)</b>	<b>45/73 (61,6)</b>
Moins bien, n/N (%)	5/33 (15,2)	2/5 (40)	5/62 (8,1)	6/73 (8,2)
Si mieux, importance de l'amélioration, n/N (%) :				
<b>Très importante</b>	3/10 (30)	<b>2/2 (100)</b>	<b>7/16 (43,8)</b>	<b>16/22 (72,7)</b>
<b>Modérément importante</b>	<b>7/10 (70)</b>	0/2 (0)	<b>6/16 (37,5)</b>	3/22 (13,6)
Légèrement importante	0/10 (0)	0/2 (0)	2/16 (12,5)	3/22 (13,6)
Pas du tout importante	0/10 (0)	0/2 (0)	1/16 (6,2)	0/22 (0)
Acceptabilité ou non de rester dans le même état que dans les dernières 48 h :				
<b>Acceptable, n/N (%)</b>	<b>26/33 (78,8)</b>	<b>4/5 (80)</b>	<b>60/63 (95,2)</b>	<b>63/73 (86,3)</b>
Non acceptable, n/N (%)	7/33 (21,2)	1/5 (20)	363 (4,8)	10/73 (13,7)
Considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale, l'état actuel est :				
<b>Satisfaisant, n (%)</b>	<b>28/33 (84,8)</b>	<b>4/5 (80)</b>	<b>61/63 (96,8)</b>	<b>64/73 (87,7)</b>
Non satisfaisant, n (%)	5/33 (15,2)	1/5 (20)	2/63 (3,2)	9/73 (12,3)
Est-ce que le traitement reçu depuis la dernière visite a amélioré notablement l'état de santé, n/N (%) :				
<b>Oui</b>	<b>21/33 (63,6)</b>	<b>3/5 (60)</b>	<b>43/61 (70,5)</b>	59/73 (80,8)
Non	12/33 (36,4)	2/5 (40)	18/61 (29,5)	14/73 (19,2)

## 8.1.3 Résultats de tolérance

### 8.1.3.1 Résumé des données de tolérance

Les principaux résultats de tolérance au cours des 36 mois de suivi sont présentés dans le Tableau 17 ci-après.

**Tableau 17 : Principaux résultats de tolérance au cours des 36 mois de suivi**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
Patients ayant eu ≥ 1 EI, n (%)	120 (49,6)	26 (59,1)	189 (51,9)	119 (45,4)
Patients ayant eu ≥ 1 EI suspecté lié au traitement, n (%)	104 (43)	22 (50,0)	178 (48,9)	110 (42,0)
Patients ayant eu ≥ 1 EI grave (EIG), n (%)	33 (13,6)	10 (22,7)	50 (13,7)	31 (11,8)
Patients ayant eu ≥ 1 EIG suspecté lié au traitement, n (%)	16 (6,6)	6 (13,6)	24 (6,6)	14 (5,3)
<u>Principales classes SOC** concernées :</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Troubles généraux et anomalies au site d'injection (22,3 %)</li> <li>▪ Affections de la peau et du tissu sous-cutané (19,0 %)</li> <li>▪ Infections (5,8 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Troubles généraux et anomalies au site d'injection (22,7 %)</li> <li>▪ Affections de la peau et du tissu sous-cutané (18,2 %)</li> <li>▪ Infections (11,4 %)</li> <li>▪ Affections hépatobiliaires (9,1 %)</li> <li>▪ Affections du système nerveux (9,1 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Affections de la peau et du tissu sous-cutané (22,8 %)</li> <li>▪ Troubles généraux et anomalies au site d'injection (19,8 %)</li> <li>▪ Infections (11,8 %)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Affections de la peau et du tissu sous-cutané (21,0 %)</li> <li>▪ Troubles généraux et anomalies au site d'injection (16,0 %)</li> <li>▪ Infections (11,5 %)</li> </ul>

\* EI : événement indésirable

\*\* SOC : classe système-organe



### 8.1.3.1 Détail des EI

#### ► ENBREL (etanercept)

Les principales classes d'organes concernées pour l'ensemble des EI et pour les EI graves, suspectés liés ou non liés au traitement, sont présentées dans le Tableau 18 pour ENBREL (etanercept).

**Tableau 18 : Principales classes d'organes concernées pour les EI graves et non graves et les EI graves seuls, suspectés liés ou non liés au traitement par ENBREL (etanercept)**

Principales classes d'organes concernées	ENBREL (etanercept) N = 242	
	Total de EI, n (%)	EI suspectés liés au traitement, n (%)
<b>EI graves et non graves</b>		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	54 (22,3)	53 (21,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	46 (19,0)	43 (17,8)
Infections	14 (5,8)	12 (5,0)
<b>EI graves</b>		
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	8 (3,3)	6 (2,5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	7 (2,9)	5 (2,1)
Actes médicaux et chirurgicaux	6 (2,5)	3 (1,2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	4 (1,7)	2 (0,8)
Infections	4 (1,7)	1 (0,4)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	4 (1,7)	2 (0,8)

#### Détail des principaux EI graves suspectés liés au traitement dans chaque classe d'organes :

- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : adénocarcinome de l'endomètre (n = 1), cancer épidermoïde (n = 1), carcinome basocellulaire (n = 1), carcinome intracanalair invasif du sein (n = 1), lésion intracanalair proliférative du sein/tumeur du sein (n = 1), maladie de Bowen (n = 1) et végétations anogénitales (n = 1) ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : eczéma (n = 1), kératose actinique/macule (n = 1), lésions de la peau (n = 1), (n = 1), psoriasis (n = 1) et, psoriasis en goutte (n = 1) ;
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : inefficacité médicamenteuse (n = 1), décès (n = 1) ;
- Infections : péritonite (n = 1) ;
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire (n = 1), sarcoïdose pulmonaire (n = 1).

## ► REMICADE (infliximab)

Les principales classes SOC concernées pour l'ensemble des EI et pour les EI graves, suspectés liés ou non liés au traitement, sont présentées dans le Tableau 19 pour REMICADE (infliximab).

**Tableau 19 : Principales classes d'organes concernées pour les EI graves et non graves et les EI graves seuls, suspectés liés ou non liés au traitement par REMICADE (infliximab)**

Principales SOC concernées	REMICADE (infliximab) N = 44	
	Total de EI, n (%)	EI suspectés liés au traitement, n (%)
<b>EI graves et non graves</b>		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	10 (22,7)	9 (20,5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	8 (18,2)	8 (18,2)
Infections	5 (11,4)	4 (9,1)
Affections hépatobiliaires	4 (9,1)	2 (4,5)
Affections du système nerveux	4 (9,1)	2 (4,5)
<b>EI graves</b>		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	3 (6,6)	2 (4,5)
Infections	3 (6,8)	3 (6,8)
Actes médicaux et chirurgicaux	3 (6,8)	2 (4,5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	2 (4,5)	2 (4,5)
Affections du système nerveux	2 (4,5)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et nutrition	2 (4,5)	0 (0,0)

### Détail des principaux EI graves suspectés liés au traitement dans chaque classe d'organes :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : effet médicamenteux incomplet (n = 1), réaction paradoxale du médicament (n = 1) ;
- Infections : érysipèle (n = 1), infection de l'oreille (n = 1) ;
- Actes médicaux et chirurgicaux : mastectomie (n = 1), tympanoplastie (n = 1) et soins de peau topiques (n = 1)
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : psoriasis (n = 1) et psoriasis/psoriasis pustuleux (n = 1)
- Affections hépatobiliaires : hépatite (n = 1).

A noter également, un cas de pneumonie interstitielle diffuse suspectés liés au traitement.

## ► HUMIRA (adalimumab)

Les principales classes SOC concernées pour l'ensemble des EI et pour les EI graves, suspectés liés ou non liés au traitement, sont présentées dans le Tableau 20 pour HUMIRA (adalimumab).

**Tableau 20 : Principales classes d'organes concernées pour les EI graves et non graves et les EI graves seuls, suspectés liés ou non liés au traitement par HUMIRA (adalimumab)**

Principales SOC concernées	HUMIRA (adalimumab) N = 364	
	Total de EI, n (%)	EI suspectés liés au traitement, n (%)
<b>EI graves et non graves</b>		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	83 (22,8)	82 (22,5)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	72 (19,8)	68 (18,7)
Infections	43 (11,8)	41 (11,3)
<b>EI graves</b>		
Actes médicaux et chirurgicaux	15 (4,1)	1 (0,3)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	13 (3,6)	9 (2,5)
Infections	11 (3,0)	9 (2,5)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	5 (1,4)	4 (1,1)

### Détail des principaux EI graves suspectés liés au traitement dans chaque classe d'organes :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre (n = 4), effet médicamenteux incomplet (n = 3), réponse thérapeutique raccourcie (n = 1), douleur thoracique non cardiaque (n = 1), granulome (n = 1), hyperthermie (n = 1)
- Infections : abcès hépatique (n = 1), angine (n = 1), arthrite septique (n = 1), bronchite (n = 1), colite à *Clostridium difficile* (n = 1), endocardite staphylococcique (n = 1), infection à *Pseudomonas* (n = 1), infection de la paupière (n = 1), pneumonie (n = 1), tuberculose (n = 1)
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée d'effort/toux/masse pulmonaire/trouble pulmonaire (n = 1), hémoptysie/obstruction bronchique/pneumothorax (n = 1), trouble pulmonaire/toux (n = 1), toux (n = 1).

A noter parmi les EI suspectés liés au traitement, 2 cas de syndrome coronaire aigu, 1 cas de pancréatite, 1 cas de lésions hépatocellulaire.

## ► STELARA (ustekinumab)

Les principales classes d'organes concernées pour l'ensemble des EI et pour les EI graves, suspectés liés ou non liés au traitement, sont présentées dans le Tableau 21 pour STELARA (ustekinumab).

**Tableau 21 : Principales classes d'organes concernées pour les EI graves et non graves et les EI graves seuls, suspectés liés ou non liés au traitement par STELARA (ustekinumab)**

Principales classes d'organes concernées	STELARA (ustekinumab) N = 262	
	Total de EI, n (%)	EI suspectés liés au traitement, n (%)
<b>EI graves et non graves</b>		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	55 (21,0)	55 (21,0)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	42 (16,0)	41 (15,6)
Infections	30 (11,5)	27 (10,3)
<b>EI graves</b>		
Infections	6 (2,3)	4 (1,5)
Actes médicaux et chirurgicaux	6 (2,3)	1 (0,4)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	5 (1,9)	2 (0,8)

### **Détail des principaux EI graves suspectés liés au traitement dans chaque classe d'organes :**

- Infections : appendicite, infection post-intervention (n =1), kyste dermique infecté (n = 1), péricardite virale (n = 1) ;
- Actes médicaux et chirurgicaux : exérèse de tumeur cutanée (n = 1) ;
- Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : carcinome épidermoïde cutané (n = 1), mélanome malin in situ (n = 1).

A noter parmi les EI graves suspectés liés au traitement par ustekinumab, 1 cas d'infarctus du myocarde, de l'hypertension

### **8.1.3.2 Fréquence des rebonds**

Dans la population évaluable pour le suivi, les patients avec au moins un des deux critères suivants étaient considérés comme ayant un rebond :

- Arrêt du médicament biologique et au cours des 2 mois suivant l'interruption du traitement :
  - un score PASI  $\geq$  150 % par rapport au score à la visite d'inclusion ;
  - ou une forme de psoriasis modifiée (forme que le patient n'avait pas à la visite précédente) : pustuleux généralisé ou érythrodermie).
- Un EI ou EIG « effet rebond » ou « rebond de psoriasis » (PTs MedDRA).

Le Tableau 22 présente la fréquence des rebonds ainsi définis dans la population des patients chez lesquels un traitement a été instauré.

**Tableau 22 : Fréquence des rebonds**

Critères	ENBREL (etanercept) N = 242	REMICADE (infliximab) N = 44	HUMIRA (adalimumab) N = 364	STELARA (ustekinumab) N = 262
Pas de rebond	241 (99,6)	43 (97,7)	363 (99,7)	261 (99,6)
Rebond :				
▪ Augmentation du score PASI $\geq$ 150 %	-	1(2,3)	-	-
▪ EI ou EIG « effet rebond » ou « rebond de psoriasis »	1 (0,4)	-	1(0,3)	1(0,4)
Total	242 (100)	44 (100)	364 (100)	262 (100)

## 08.2 Autres données cliniques d'efficacité

### 8.2.1 ENBREL (etanercept)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique depuis le précédent examen par la commission en 2019 (renouvellement d'inscription), cependant, l'etanercept a été comparé à des médicaments biologiques dans des études cliniques de phase III dans le cadre du développement clinique de ces derniers. Ces études ont été examinées par la Commission et décrites dans les avis relatifs à ces médicaments.

#### ➤ Avis COSENTYX (sécukinumab) du 5 octobre 2006

Le sécukinumab a été comparé à l'etanercept dans une étude de phase III (FIXTURE, n = 1306) de supériorité, randomisée, en double-aveugle, multicentrique dont l'objectif était de démontrer la supériorité du sécukinumab (300 mg hebdomadaires pendant 4 semaines puis toutes les 4 semaines) par rapport au placebo et à l'etanercept (50 mg 2x/semaine jusqu'à S12 puis 1x/semaine jusqu'à S51). Les patients inclus étaient des adultes ayant un psoriasis chronique en plaques insuffisamment contrôlé par les traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique antérieur. L'analyse principale portait sur la comparaison au placebo. La comparaison à l'etanercept faisait partie des critères de jugement secondaires (avec prise en compte de la multiplicité des tests).

La supériorité du sécukinumab 300 mg a été démontrée par rapport au placebo et par rapport à l'etanercept sur :

- la réponse PASI 75 à S12 : 77,1 % versus 44 % (p < 0,0001)
- la réponse IGA = 0 ou 1 à S12 : 62,5 % vs 27,2 % (p < 0,0001)

#### ➤ Avis TALTZ (ixekizumab) du 5 octobre 2016

L'ixekizumab a été comparé à l'etanercept dans deux études de phase III (UNICOVER-2, n = 1224, et UNICOVER-3, n = 1346), randomisées, en double-aveugle, multicentriques, réalisées chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à un traitement systémique. L'objectif de ces études était de démontrer la supériorité de l'ixekizumab 80 mg toutes les 2 semaines ou toutes les 4 semaines (dose non retenue par l'AMM) par rapport au placebo et la non-infériorité à l'etanercept (50 mg 2x/semaine jusqu'à S12). En cas de non-infériorité démontrée, il était prévu de tester la supériorité de l'ixekizumab par rapport à l'etanercept. La multiplicité des tests a été prise en compte dans l'analyse de l'ensemble des critères de jugement et pour les deux comparateurs, placebo et etanercept.

Après 12 semaines de traitement, l'ixekizumab a été supérieur au placebo sur les 2 co-critères de jugement principaux (sPGA = 0 ou 1 avec une amélioration  $\geq$  2 points par rapport à l'inclusion et PASI 75 évalués à S12).

L'ixekizumab a été également supérieur à l'etanercept sur ces 2 critères de jugement :

- réponses sPGA = 0 ou 1 à S12 avec une amélioration  $\geq$  2 points par rapport à l'inclusion : 83,2 % et 80,5 % avec l'ixekizumab versus 36,0 % et 41,6 % avec l'etanercept, respectivement, dans les études UNCOVER 2 et 3 (p < 0,001) ;
- réponse PASI 75 à S12 : 89,7 % et 87,3 % avec l'ixekizumab versus 41,6 % et 53,4 % avec l'etanercept, respectivement, dans les études UNCOVER 2 et 3 (p < 0,001).

### ➤ Avis ILUMETRI (tildrakizumab) du 3 juin 2020

Le tildrakizumab a été comparé à l'etanercept dans une étude de phase III (ReSURFACE 2, n = 1090) de supériorité, randomisée, en double-aveugle, multicentrique dont l'objectif était de démontrer la supériorité du tildrakizumab 100 ou 200 mg (à S0 et S4 puis toutes les 12 semaines) par rapport au placebo et à l'etanercept (50 mg 2x/semaine jusqu'à S12 puis 1x/semaine jusqu'à S28). Les patients inclus étaient des adultes atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique ou par photothérapie. L'analyse principale portait sur la comparaison au placebo. La comparaison à l'etanercept faisait partie des critères de jugement secondaires (avec prise en compte de la multiplicité des tests).

Le tildrakizumab 100 mg et 200 mg a montré sa supériorité par rapport au placebo sur les deux critères de jugement principaux (PASI 75 et PGA = 0 ou 1 à S12) et par rapport à l'etanercept sur les critères suivants en fonction de la dose de tildrakizumab :

- tildrakizumab 200 mg :
  - réponse PASI 75 à S12 (65,6 % versus 48,2 %,  $p < 0,001$ ) et à S28 (72,6 % versus 53,6 %,  $p < 0,001$ )
  - réponse PGA 0 ou 1 à S12 avec une réduction  $\geq 2$  points par rapport à l'inclusion (59,2 % versus 47,6 %,  $p = 0,003$ ) et à S28 (69,2 % versus 45,3 %,  $p < 0,001$ ) ;
- tildrakizumab 100 mg :
  - réponse PASI 75 à S12 (61,2 % versus 48,2 %,  $p < 0,001$ ).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence en faveur du tildrakizumab 100 mg versus etanercept sur la réponse PGA = 0 ou 1 avec une réduction  $\geq 2$  points à S12 par rapport à l'inclusion.

Chez les patients traités par tildrakizumab 100 mg ou 200 mg depuis le début de l'étude, les réponses cliniques en termes de PASI 75, PASI 90 et PASI 100 sont restées stables jusqu'à la fin de l'étude (S52).

### 8.2.2 REMICADE (infliximab)

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité n'est disponible depuis le précédent examen en 2006 (inscription dans l'extension d'indication).

### 8.2.3 HUMIRA (adalimumab)

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique depuis le précédent examen en 2016 (renouvellement de l'inscription), cependant, l'adalimumab a été comparé à des médicaments biologiques dans des études cliniques de phase III dans le cadre du développement clinique de ces derniers. Ces études ont été examinées par la Commission et décrites dans les avis relatifs à ces médicaments.

### ➤ Avis TREMFYA (guselkumab) du 3 octobre 2018

Le guselkumab a été comparé à l'adalimumab dans deux études de supériorité de phase III (VOYAGE 1, n = 837, et VOYAGE 2, n = 992) randomisées, en double-aveugle, multicentriques, réalisées chez des adultes atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie. L'analyse principale a porté sur la comparaison au placebo et la comparaison à l'adalimumab faisait partie des critères de jugement secondaires. La multiplicité des tests a été prise en compte pour l'ensemble des critères de jugement mais pas pour les deux comparateurs.

Dans les deux études, le guselkumab a été supérieur ( $p < 0,001$ ) au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux, les réponses IGA = 0 ou 1 et PASI 90 à S16.

Dans les deux études, le guselkumab a été supérieur à l'adalimumab à S16 notamment en termes de :

- réponse IGA = 0 ou 1 : 85,1 % et 84,1 % avec le guselkumab versus 65,9 % et 67,7 % avec l'adalimumab, respectivement dans VOYAGE 1 et VOYAGE 2 ( $p < 0,001$ )
- réponse PASI 90 : 73,3 % et 70,0 % avec le guselkumab versus 49,7 % et 46,8 % avec l'adalimumab, respectivement dans VOYAGE 1 et VOYAGE 2 ( $p < 0,001$ )

- réponse PASI 75 : 91,2 % et 86,3 % l'ixekizumab versus 73,1 % et 68,5 % avec l'adalimumab, respectivement dans VOYAGE 1 et VOYAGE 2 ( $p < 0,001$ )

➤ **Avis SKYRIZI (risankizumab) du 23 octobre 2019**

Le risankizumab (150 mg à S0, S4 et S16) a été comparé à l'adalimumab (80 mg à S0 puis 40 mg à S1 et toutes les 2 semaines) dans une étude de phase III (IMMvent,  $n = 605$ ) de supériorité, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie. La multiplicité des tests a été prise en compte pour l'ensemble des critères de jugement.

Le risankizumab a été supérieur à l'adalimumab à S16 sur les deux co-critères de jugement principaux, en termes de :

- réponse PASI 90 : 72,4 % versus 47,7 % ( $p < 0,001$ )
- réponses sPGA (0 ou 1) : 83,7 % versus 60,2 % ( $p < 0,001$ ),
- et sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage de réponse PASI 100 à la semaine 16 : 39,9 % versus 23,0 % ( $p < 0,001$ ).

## 8.2.4 STELARA (ustekinumab)

### 8.2.4.1 Etudes de phase III précédemment examinées par la Commission

Le laboratoire n'a pas réalisé de nouvelle étude clinique avec ENBREL (etanercept) depuis le précédent examen par la Commission en 2016 (renouvellement de l'inscription). Le laboratoire a fourni des données de la littérature qui sont présentées au chapitre 8.2.4.2.

Cependant, l'ustekinumab a été comparé à d'autres traitements biologiques anti-interleukines dans des études cliniques de phase III réalisées dans le cadre du développement clinique de ces médicaments. Ces études ont été précédemment examinées par la Commission et décrits dans les avis respectifs de ces médicaments.

➤ **Avis STELARA (ustekinumab) du 13 mai 2009**

L'ustekinumab 45 ou 90 mg (à S0, S4 puis toutes les 12 semaines) a été comparé à l'etanercept (50 mg 2x/semaine, posologie maximale recommandée par l'AMM), dans une étude de phase III (ACCEPT) randomisée, en double-aveugle, multicentrique réalisée chez 903 adultes ayant un psoriasis modéré à sévère candidats à la photothérapie ou un traitement systémique.

Quelle que soit la dose étudiée, l'ustekinumab a été supérieure à l'etanercept en termes de réponse PASI 75 à S12 : 67,5 % et 73,8 % avec ustekinumab 45 mg et 45 mg respectivement versus 56,8 % avec l'etanercept ( $p = 0,012$  et  $p < 0,001$  respectivement).

➤ **Avis COSENTYX (sécukinumab) du 16 septembre 2015**

Le sécukinumab (300 mg hebdomadaires jusqu'à S4 puis mensuels jusqu'à S48) a été comparé à l'ustekinumab utilisé selon le schéma posologique validé par l'AMM, dans une étude de phase III (CLEAR,  $n = 676$ ) randomisée, en double-aveugle, multicentrique chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère en échec des traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique.

Le sécukinumab a été supérieur à l'ustekinumab sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S16 : 79,0 % vs 57,6 % (OR = 2,81, IC<sub>95%</sub> = [1,99 ; 3,97] ;  $p < 0,0001$ ) (critère de jugement principal).

➤ **Avis TALTZ (ixekizumab) du 5 octobre 2016**

L'ixekizumab (80 mg toutes les 2 semaines) a été comparé à l'ustekinumab utilisé selon le schéma posologique de l'AMM, dans une étude clinique de phase IIIb (RHBS) randomisée, en double aveugle, multicentrique chez des adultes ayant un psoriasis chronique modéré à sévère en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à au moins 1 traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou photothérapie). L'objectif de cette étude était de démontrer dans un 1<sup>er</sup> temps la non-infériorité de l'ixekizumab par rapport à l'ustekinumab et dans un second temps la supériorité de l'ixekizumab par rapport à l'ustekinumab si la non-infériorité avait été démontrée.

Le pourcentage de répondants PASI 90 à S12 (critère de jugement principal) a été plus important dans le groupe ixekizumab que dans le groupe ustekinumab : 75,0 % vs 42,4 % (p = 0,0035).

#### ➤ **Avis KYNTHEUM (brodalumab) du 4 avril 2018**

Le brodalumab 210 mg (injection sous-cutanée aux semaines 0, 1 et 2 puis toutes les 2 semaines) a été comparé au placebo et à l'ustekinumab utilisé selon le schéma posologique validé par l'AMM, dans deux études de phase III (AMAGINE-2 et AMAGINE-3)<sup>10</sup> randomisées, en double aveugle, multicentriques, chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Ces études ont comporté une phase d'induction de 12 semaines suivie d'une phase d'entretien. Un effectif d'environ 600 patients a été inclus dans le groupe brodalumab et d'environ 300 patients dans les groupes placebo et ustekinumab.

Le brodalumab a été supérieur :

- au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux (réponse PASI 75 et sPGA = 0 ou 1 à S12) et
- à l'ustekinumab sur :
  - **la réponse PASI 100 à la semaine 12 :**
    - AMAGINE 2 : 44,4 % versus 21,7 % (p < 0,001)
    - AMAGINE 3 : 36,7 % versus 18,5 % (p < 0,001)
  - **la réponse PASI 75 à la semaine 12 :**
    - uniquement dans AMAGINE 3 : 85,1 % versus 69,3 % (p = 0,007).

#### ➤ **Avis TREMFYA (guselkumab) du 3 octobre 2018**

Le guselkumab a été comparé à l'ustekinumab dans une étude de phase III (NAVIGATE) randomisée, en double aveugle, multicentrique chez 871 adultes ayant un psoriasis modéré à sévère ayant une réponse initiale insuffisante (score IGA ≥ 2) à un traitement par ustekinumab (45/90 mg à S0 et S4 après 16 semaines. Dans le groupe guselkumab, les patients ont reçu une dose de 100 à S16 et S20 puis toutes les 8 semaines jusqu'à S60.

Parmi les patients randomisés en échec à l'ustekinumab à la semaine 16, le nombre moyen de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse IGA de 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points du score entre les semaines 28 et 40 par rapport au score à la semaine 16 (critère de jugement principal) a été significativement plus important dans le groupe guselkumab que dans le groupe ustekinumab : 1,5 versus 0,7 visites, respectivement, soit une différence absolue de 0,83 (IC<sub>95%</sub> = [0,49 ; 1,18] ; p < 0,001).

Le guselkumab a également été supérieur à l'ustekinumab sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Nombre de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse PASI 90 entre les semaines 28 et 40 : 2,2 versus 1,1 (p < 0,001)
- Nombre de visites auxquelles les patients ont obtenu une réponse IGA de 0 entre les semaines 28 et 40 : 0,9 versus 0,4 (p < 0,001)
- Patients ayant obtenu une réponse IGA 0 ou 1 et une amélioration d'au moins 2 points à la semaine 28 par rapport à la semaine 16 : 31,1 % versus 14,3 %.

Il convient de noter que dans cette étude, la démonstration de la supériorité du guselkumab par rapport à l'ustekinumab n'est pas pertinente dans la mesure où l'étude a sélectionné dans sa phase initiale des patients ne répondant pas suffisamment au traitement par ustekinumab.

#### ➤ **Avis SKYRIZI (rizankizumab) du 23 octobre 2019**

Le rizankizumab (150 mg aux semaines 0 et 4 puis toutes les 12 semaines) a été comparé à au placebo et à l'ustekinumab utilisé selon le schéma posologique validé par l'AMM, dans 2 études de

---

<sup>10</sup> Warren RB, Hansen JB, Reich K et al. Complete clearance and psoriasis area and severity index response for brodalumab and ustekinumab in AMAGINE-2 and -3. JEADV2020



phase III (UltIMMa-1 et UltIMMa-2)<sup>11</sup>, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, chez des adultes atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère. Les 2 études ont inclus environ 500 patients. L'analyse principale a porté sur la comparaison au placebo. La comparaison à l'ustekinumab faisait partie des critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Dans les deux études, le risankizumab a été supérieur au placebo et à l'ustekinumab sur l'ensemble des critères de jugements (voir Tableaux 23 et 24).

**Tableau 23 : Principaux critères de jugement secondaires selon la séquence hiérarchique prévue au protocole (parties A et B) - Etude UltIMMa-1**

Etude UltIMMa-1				
Ordre hiérarchique des critères de jugement secondaires	Risankizumab n = 304 n (%)	Comparateur n (%)	Différence ajustée [IC <sub>95%</sub> ]	p
<b>Versus placebo (n = 102)</b>				
1. sPGA 0 à S16	112 (36,8)	2 (2,0)	34,7 [28,6 ; 40,8]	< 0,001
2. PASI 100 à S16	109 (35,9)	0 (0)	35,5 [30,0 ; 41,0]	< 0,001
3. DLQI 0/1 à S16	200 (65,8)	8 (7,8)	57,9 [50,4 ; 65,3]	< 0,001
4. PSS de 0 à S16	89 (29,3)	2 (2,0)	27,1 [21,2 ; 32,9]	< 0,001
<b>Versus ustekinumab (n = 100)</b>				
5. PASI 90 à S16	229 (75,3)	42 (42,0)	33,5 [22,7 ; 44,3]	< 0,001
6. sPGA 0/1 à S16	267 (87,8)	63 (63,0)	25,1 [15,2 ; 35,0]	< 0,001
7. PASI 100 à S16	109 (35,9)	12 (12,0)	23,8 [15,5 ; 32,1]	< 0,001
8. sPGA 0 à S16	112 (36,8)	14 (14,0)	22,9 [14,3 ; 31,6]	< 0,001
9. PASI 90 à S52	249 (81,9)	44 (44,0)	38,3 [27,9 ; 48,6]	< 0,001
10. PASI 100 à S52	171 (56,3)	21 (21,0)	35,1 [25,7 ; 44,6]	< 0,001
11. sPGA 0 à S52	175 (57,6)	21 (21,0)	36,5 [27,0 ; 45,9]	< 0,001
12. PASI 75 à S12	264 (86,8)	70 (70,0)	17,0 [7,4 ; 26,6]	< 0,001

**Tableau 24 : Principaux critères de jugement secondaires selon la séquence hiérarchique prévue au protocole (parties A et B) - Etude UltIMMa-2**

Etude UltIMMa-2				
Ordre hiérarchique des critères de jugement secondaires	Risankizumab n/N n = 294 n (%)	Comparateur n (%)	Différence ajustée %, [IC <sub>95%</sub> ]	p
<b>Versus placebo (n = 98)</b>				
1. sPGA 0 à S16	150 (51,0)	3/98 (3,1)	47,5 [40,9 ; 54,2]	< 0,001
2. PASI 100 à S16	149 (50,7)	2/98 (2,0)	48,2 [41,9 ; 54,6]	< 0,001
3. DLQI 0/1 à S16	196 (66,7)	4/98 (4,1)	62,2 [55,5 ; 68,9]	< 0,001
4. PSS de 0 à S16	92 (31,3)	0/98 (0)	31,2 [25,7 ; 36,6]	< 0,001
<b>Versus ustekinumab (n = 99)</b>				
5. PASI 90 à S16	220 (74,8)	47/99 (47,5)	27,6 [16,7 ; 38,5]	< 0,001
6. sPGA 0/1 à S16	246 (83,7)	61/99 (61,6)	22,3 [12,0 ; 32,5]	< 0,001
7. PASI 100 à S16	149 (50,7)	24/99 (24,2)	27,0 [17,0 ; 37,0]	< 0,001
8. sPGA 0 à S16	150 (51,0)	25/99 (25,3)	26,3 [16,1 ; 36,4]	< 0,001
9. PASI 90 à S52	237 (80,6)	50/99 (50,5)	30,2 [19,6 ; 40,9]	< 0,001
10. PASI 100 à S52	175 (59,5)	30/99 (30,3)	29,5 [18,9 ; 40,1]	< 0,001
11. sPGA 0 à S52	175 (59,5)	30/99 (30,3)	29,5 [18,9 ; 40,1]	< 0,001

<sup>11</sup> Al-Janabi, Z.K. Jabbar-Lopez, C.E.M. Griffiths et Z.Z.N. YIU. Risankizumab vs. Ustekinumab for plaque psoriasis: a critical appraisal. British Journal of Dermatology 2019;180:1348–1351

<b>12. PASI 75 à S12</b>	261 (88,8)	69/99 (69,7)	19,2 [9,5 ; 28,8]	< 0,001
--------------------------	------------	--------------	-------------------	---------

### 8.2.4.2 Etudes cliniques de phase III versus comparateur actif publiées et non précédemment examinées par la Commission

Le laboratoire a fourni 5 autres études cliniques de phase III issues d'une revue systématique de la littérature. Ces études sont résumées dans le Tableau 25.

## 08.3 Autres données de tolérance

### 8.3.1 ENBREL (etanercept)

#### 8.3.1.1 Etudes

Un registre nord-américain (OBSERVE-5, Kimball A.B. et al) a évalué spécifiquement la tolérance de l'etanercept chez des patients atteints de psoriasis en plaques (voir Tableau 26). D'autres registres européens et un autre registre nord-américain (PSOLAR) ont évalué la tolérance de l'etanercept et d'autres traitements systémiques. Ceux-ci sont présentés au chapitre 08.4 consacré aux études ayant comparé plusieurs traitements systémiques.

#### 8.3.1.2 Données issues des PSUR<sup>12</sup>

Le laboratoire a fourni les données issues du PSUR couvrant la période du 03/02/2019 au 03/02/2020.

Après analyse des différents signaux de tolérance, seule la maladie inflammatoire de l'intestin a été classée comme risque identifié mais non important. Le RCP a été mis à jour en conséquence (14/11/2019).

#### 8.3.1.3 Données issues du Plan de gestion des risque (PGR)

Dans la dernière version du PGR (version 7.4 du 11 juin 2020), les risques importants identifiés et potentiels et les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	Tumeurs (incluant lymphome et leucémie) Infections graves opportunistes (incluant tuberculose, legionella listeria et infections parasitaires) Troubles démyélinisants Anémie aplasique et pancytopenie Insuffisance cardiaque congestive
Risques importants potentiels	Encéphalite/leucoencéphalite Leucoencéphalite multifocale progressive Troubles de la croissance et du développement chez les patients pédiatriques Evénement cardiovasculaires aigus ischémiques chez l'adulte
Informations manquantes	Profil d'immunogénicité et critères cliniques associés de l'etanercept produit avec le procédé SFPHC en vie réelle.

Par rapport à la précédente version du PGR, les risques importants identifiés et potentiels suivants ont été retirés :

Risques importants identifiés	Réactions lupiques Sarcoïdose et/ou granulome Réactions allergiques Réactions cutanées graves (incluant la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson) Vascularite systémique (incluant les vascularites positives aux
-------------------------------	---

<sup>12</sup> PSUR : *Periodic Safety Update Report*.

	anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles) Syndrome d'activation des macrophages Maladie pulmonaire interstitielle (incluant fibrose pulmonaire et pneumopathie) Hépatite auto-immune Événement hépatique chez les patients ayant une hépatite virale (incluant la réactivation du virus de l'hépatite B) Modification de la morphologie et/ou de la sévérité du psoriasis chez l'adulte et l'enfant Inflammation de l'intestin chez les patients ayant une arthrite juvénile idiopathique
Risques importants potentiels	Maladie rénale auto-immune Pemphigus/pemphigoïde Sclérose latérale amyotrophique Myasthénie grave Insuffisance hépatique Cirrhose et fibrose hépatique Réactions hypertensives sévères Issue défavorable de la grossesse Infertilité masculine Prise de poids Erreurs de prise de médicament

#### **8.3.1.4 Principales mentions du RCP**

##### « Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les réactions au site d'injection (telles que douleur, gonflement, démangeaison, rougeur et saignement au site d'injection), les infections (telles que les infections respiratoires hautes, les bronchites, les cystites et les infections cutanées), les réactions allergiques, le développement d'auto-anticorps, les démangeaisons et la fièvre. Des effets indésirables graves ont aussi été rapportés avec Enbrel. Les anti-TNF, comme Enbrel, affectent le système immunitaire et leur utilisation peut affecter les défenses de l'organisme contre l'infection et le cancer. Les infections graves touchent moins de 1 patient sur 100 traités par Enbrel.

Les cas rapportés incluaient des infections fatales, des infections mettant en jeu le pronostic vital et des septicémies. Diverses tumeurs malignes ont aussi été rapportées avec l'utilisation d'Enbrel, incluant des cancers du sein, du poumon, de la peau et des ganglions lymphatiques (lymphome). Des effets indésirables hématologiques, neurologiques et auto-immuns graves ont également été rapportés. Ceux-ci incluaient de rares cas de pancytopenie et de très rares cas d'aplasie médullaire. Des épisodes de démyélinisation, centrale et périphérique, ont été observés, respectivement rarement et très rarement, au cours de l'utilisation d'Enbrel. De cas rares de lupus, de syndrome lupique et de vascularite ont été observés. »

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

**Tableau 25 : Résumé des études de phase III publiées dans la littérature, non précédemment examinées par la Commission, et ayant évalué l'efficacité de l'ustekinumab dans le psoriasis en plaques de l'adulte.**

Etude	Objectif principal de l'étude N	Méthode	Groupes de traitement	Critères d'évaluation	Résultats
<b>J. Bagel et al. (2021)<sup>13</sup></b>	Etude CLARITY : Evaluer l'efficacité du secukinumab vs ustekinumab <b>chez des patients ayant un psoriasis en plaques chronique modéré à sévère.</b>  N = 1102	Etude de phase IIIb de supériorité, randomisée, en double-aveugle multicentrique, ayant comparé le secukinumab à l'ustekinumab.	- <b>secukinumab</b> 300 mg à S0, S1, S2, S3, S4 puis toutes les 4 semaines  - <b>ustekinumab</b> 45/90 mg à S0, S4 et toutes les 12 semaines	Co-critères de jugement principaux évalués à S12 : - réponse PASI 90, - réponse PGA = 0 ou 1.	A la semaine 52, <b>Secukinumab &gt; ustekinumab</b> sur :  - <b>réponse PASI 90</b> : 73,2 % vs 59,8 % (< 0,0001)  - <b>réponse IGA = 0 ou 1</b> : 76,0 % vs 60,2 % (p < 0,0001)
<b>A. Blauvelt et al. (2020)<sup>14</sup></b>	Comparer les bénéfices cumulés de ixekizumab versus ustekinumab sur une période de traitement de 52 semaines <b>chez des patients atteints de psoriasis en plaques modérée à sévère.</b>	Etude de phase IIIb, de supériorité, randomisée, en double aveugle qui a comparé l'ixekizumab à l'ustekinumab.	- Ixekizumab 300 mg  - Ustekinumab 45/90 mg	Aire sous la courbe (AUC) jusqu'à S52 de : - score PASI, - Itch NRS (prurit) - Dermatology Life Quality Index (DLQI)  L'avantage cumulatif normalisé a été calculé pour obtenir le pourcentage de l'AUC maximale pour chaque mesure des résultats.	<b>Ixekizumab &gt; ustekinumab</b> en termes d'AUC normalisée de 0 à 52 semaines pour :  - <b>PASI 75</b> : 83,1 % vs 67,6 %  - <b>PASI 90</b> : 68,9 % vs 46,5 %  - <b>PASI 100</b> : 41,1 % et 23,4 %  - <b>Itch NRS (0)</b> : 40,4 % vs 30,9 %  - <b>DLQI (0,1)</b> : 62,2 % et 46,6 %
<b>Reich K (2017)<sup>15</sup></b>	<b>Etude IXORA-S :</b>  Comparaison de l'ixekizumab à l'ustekinumab pendant 52 semaines <b>chez des patients atteints de psoriasis</b>	Etude de phase IIIb, de non-infériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant comparé ixekizumab à l'ustekinumab.	- <b>Ixekizumab</b> : 160 mg à S0 puis 80 mg toutes les 2 semaines jusqu'à S12 puis 80 mg toutes les 4 semaines jusqu'à S52  - <b>Ustekinumab</b> : 45/90 mg à S0 et S4 puis toutes les	Critère de jugement principal à S12 : - réponse PASI 90 (marge de non-infériorité de -12,6 %)  Critères de jugement secondaires non	<b>Réponse PASI 90 à S52</b> : 72,8 % vs 42,2 % soit une différence de 32,1 %, IC <sub>95%</sub> = [19,8 ; 44,5].  Critères de jugement secondaires non hiérarchisés à S12 : - Réponse PASI 100 : 36,0 % vs 14,5 % - Réponse PASI 75 : 88,2 % vs 68,7 %

<sup>13</sup> J. Bagel, A. Blauvelt, J. Nia et al. Secukinumab maintains superiority over ustekinumab in clearing skin and improving quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a double-blind phase 3b trial (CLARITY). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35:135-142

<sup>14</sup> A Blauvelt, M Lomaga, R Burge et al. Greater cumulative benefits from ixekizumab versus ustekinumab treatment over 52 weeks for patients with moderate-to-severe psoriasis in a randomized, double-blinded phase 3b clinical trial. Journal of dermatological treatment 2020;31:141-146.

<sup>15</sup> Reich K, Pinter A, Lacour JP et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol 2017 ;177 :896-896

	<p><b>en plaques modéré à sévère.</b></p> <p>N = 302</p>		12 semaines jusqu'à S52	<p>hiérarchisés à S12 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réponse PASI 100</li> <li>- Réponse PASI 75</li> <li>- Static PGA (0)</li> <li>- Static PGA (0,1)</li> <li>- Itch NRS ≥ 4</li> <li>- Variation du score Itch NRS</li> <li>- Variation douleur cutanée (échelle visuelle analogique)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Static PGA (0) : 41,9 % vs 18,1 %</li> <li>- Static PGA (0,1) : 83,6 % vs 57,2 %</li> <li>- Itch NRS ≥ 4 : 76,4 % vs 74,3 %</li> <li>- Variation du score Itch NRS : -4,8 vs -4,2</li> <li>- Douleur cutanée (EVA) : -35,4 vs -29,1</li> </ul> <p>Des résultats similaires ont été obtenus à S24.</p>
Paul C et al (2019) <sup>16</sup>				<p>Critères de jugement secondaires à visée exploratoire évalués à S52 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI 90</li> <li>- Static PGA (0)</li> <li>- Static PGA (0,1)</li> </ul>	<p><b>Ixekizumab vs ustekinumab</b> à S52 sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PASI 90 : 76,5 % vs 59,0 %</li> <li>- sPGA (0) : 52,9 % vs 36,1 %</li> <li>- sPGA (0,1) : 82,1 % vs 65,1 %</li> </ul>
Puig et al. (2020) <sup>17</sup>				<p>Critères de jugement secondaires exploratoires évalués par les patients à S52 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation globale par le patient (PGA),</li> <li>- Prurit (NRS),</li> <li>- Douleur cutanée (VAS),</li> <li>- Qualité de vie liée à la santé (DLQI ; SF-36 ; EQ-5D-5L ; EQ-PsO) et productivité du travail (WPAI : PsO).</li> </ul>	<p><b>Ixekizumab vs ustekinumab</b> à S52 sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PGA : 0,72 vs 1,19</li> <li>- NRS : -5,01 vs -4,55</li> <li>- Douleur cutanée (0-100) : - 36,54 vs -31,79</li> <li>- DLQI (0,1) : 71,3 %, vs 56,6 %</li> <li>- SF-36 : 5,53 vs 3,28.</li> </ul>

<sup>16</sup> Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared with ustekinumab over 52 weeks of treatment: Results from IXORA-S, a phase 3 study. J Am Acad Dermatol. 2019;80:70-79.e3.

<sup>17</sup> Puig et al. An Analysis of Patient-reported Outcomes in IXORA-S: Comparing Ixekizumab and Ustekinumab over 52 Weeks in Moderate-to-severe Psoriasis. Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00344

**Tableau 26 : Résumé du registre nord-américain ayant évalué la tolérance de l'etanercept – dossier ENBREL (etanercept)**

Etude Dates	Objectif	Méthode	Patients inclus Exposition	Principaux résultats
<b>Registre nord-américain OBSERVE-5 Kimball A.B. et al (2015)<sup>18</sup></b> États-Unis et Canada	Evaluer la tolérance de l'etanercept	Registre observationnel, prospectif, multicentrique, sur 5 ans	2510 patients atteints de psoriasis en plaques débutant, redémarrant ou poursuivant un traitement par etanercept. 1042 (41,5 %) des patients ont arrêté prématurément l'étude. 164 patients ont reçu l'etanercept en continu pendant toute la durée de l'étude. 182 patients ont reçu l'etanercept en continu excepté une période de 1- 30 jours (moyenne de 16 jours).	<p><b>El graves : 16,7 % dont :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infarctus du myocarde (0,7 %)</li> <li>▪ Maladie artérielle coronarienne (0,6 %)</li> <li>▪ Ostéoarthrose (0,6 %)</li> <li>▪ Infections graves (4,8 %) avec baisse de l'incidence annuelle au cours du temps, dont :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumonie : 1,2 %</li> <li>- Cellulite : 0,9 %</li> </ul> </li> </ul> <p><b>El graves reliés au traitement les plus fréquents :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pneumonie : 0,3 %</li> <li>▪ Cellulite : 0,3 %</li> </ul> <p><b>El d'intérêt (incidence cumulative de K.-M.):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculose : n = 2 (0,1 %)</li> <li>▪ Troubles démyélinisants du SNC : n = 3 (0,1 %)</li> <li>▪ Lupus : n = 1 (0,1 %)</li> <li>▪ Infections opportunistes : n = 1 (0,1 %)</li> <li>▪ Maladies artérielles coronariennes : n = 46 (2,8 %)</li> <li>▪ Aggravation du psoriasis : n = 12 (0,7 %)</li> <li>▪ Cancers (cancers non-mélanomes exclus) : 3,2 %</li> <li>▪ Cancers non-mélanomes : 3,6 %</li> <li>▪ Lymphomes : 0,1 %</li> </ul> <p>Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.</p>

<sup>18</sup> Kimball A. B. Rothman K.J., Crikorian G. et al. OBSERVE-5: Observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results. J Am Acad Dermatol. 2015;72:115–122

## 8.3.1 REMICADE (infliximab)

### 8.3.1.1 Etudes

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude clinique ou observationnelle ayant évalué la tolérance de l'infliximab.

Toutefois, des registres européens et un registre nord-américain (PSOLAR) ont évalué la tolérance de l'etanercept, de l'adalimumab et de l'infliximab. Ceux-ci sont présentés au chapitre 08.4 consacré aux études ayant comparé plusieurs traitements systémiques.

### 8.3.1.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données du dernier PSUR couvrant la période du 24/08/2016 au 23/08/2019.

Après analyse de ces données, aucun nouveau signal de tolérance n'a été retenu.

### 8.3.1.3 Données issues du PGR

Dans la dernière version du PGR (version 19.2 du 3 juillet 2019), les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

Risques importants identifiés	Infection/sepsis grave Infection secondaire à l'administration d'un vaccin par le bacille Calmette-Guérin (BCG) et agranulocytose chez les nourrissons exposés <i>in utero</i> à REMICADE Atteintes démyélinisantes Cancers
Risques importants potentiels	Carcinome/dysplasie colique (rectocolite hémorragique en population pédiatrique)
Informations manquantes	Sans objet

Par rapport à la précédente version examinée par la Commission de la Transparence (version 13.1 du 2 novembre 2015), les risques importants identifiés et potentiels, et les informations manquantes suivants du PGR ont été retirés :

Risques importants identifiés retirés	Atteintes hépato-biliaires Sarcoïdose/Réaction de type sarcoïdique Réactions graves liées à la perfusion lors d'un schéma de réinduction après une poussée de maladie Réaction d'hypersensibilité aiguë (incluant le choc anaphylactique) Maladie sérique (hypersensibilité retardée) Réactions hématologiques Lupus érythémateux disséminé / Syndrome de type lupique Abscesses intestinaux ou périanaux Insuffisance cardiaque congestive
Risques importants potentiels retirés	Carcinome du colon/dysplasie colique Réactions liées à des perfusions raccourcies Exposition au cours de la grossesse Cancers cutanés (à l'exclusion du mélanome et du carcinome à cellules de Merkel)
Informations manquantes retirées	Prises médicamenteuses au cours de la période d'allaitement Tolérance chez les très jeunes enfants (< 6 ans) Tolérance à long terme chez les adultes atteints de rhumatisme psoriasique ou psoriasis Tolérance à long terme dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse en pédiatrie Tolérance à long terme chez les enfants

### 8.3.1.5 Principales mentions du RCP

#### « Résumé du profil de tolérance

Les infections des voies respiratoires hautes étaient l'effet indésirable (EI) le plus fréquent lors des études cliniques, survenant chez 25,3 % des patients traités par infliximab contre 16,5 % des patients du groupe contrôle. Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, rapportés avec Remicade, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/ syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépato-biliaires, un lymphome, lymphome T hépatosplénique, une leucémie, un carcinome à cellules de Merkel, un mélanome, une tumeur maligne pédiatrique, une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosique, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (voir rubrique 4.4). »

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

Par rapport à la précédente version du RCP en vigueur au 24 septembre 2015, les effets indésirables suivants ont été ajoutés :

- « onychomycose » (peu fréquent)
- « sarcome de Kaposi » (fréquence indéterminée)
- « accidents vasculaires » cérébraux en association temporelle étroite avec les perfusions (fréquence indéterminée)

La précision « de sexe masculin » a été ajoutée pour l'effet indésirable « Lymphome T hépatosplénique (principalement chez les adolescents et jeunes adultes) »

### 8.3.2 HUMIRA (adalimumab)

#### 8.3.2.1 Etudes

Le laboratoire a réalisé une méta-analyse (Burnster et al, 2020<sup>19</sup>) ayant évalué la tolérance à long terme de l'adalimumab chez 29 967 adultes dans l'ensemble de ses indications.

	<b>Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis</b>
<b>Objectif</b>	Evaluer la tolérance à long terme de l'adalimumab, quel que soit le dosage utilisé, dans l'ensemble de ses indications (psoriasis en plaques de l'adulte, hidrosadénite suppurée, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite axiale non radiographique, spondylarthrite périphérique, maladie de Crohn, colite ulcéreuse et uvéite non infectieuse).
<b>Type de comparaison</b>	Analyse combinée de données de tolérance de toutes études d'adalimumab dans l'ensemble de ses indications. Cette étude est sponsorisée par le laboratoire Abbvie.
<b>Etudes incluses</b>	Cette méta-analyse a inclus les données issues des études randomisées contrôlées, des études ouvertes et des études d'extension à long terme, évaluant l'adalimumab et réalisées jusqu'au 31 décembre 2016.
<b>Critères de jugement</b>	Cette étude évaluait la tolérance de l'adalimumab sur la base de l'analyse des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG) survenant entre la 1 <sup>ère</sup> dose et 70 jours après la dernière dose. Les événements fatals ou potentiellement fatals, nécessitant une hospitalisation ou une hospitalisation prolongée, et entraînant une invalidité, une incapacité persistante ou importante ou une anomalie congénitale, ou qui ont nécessité une intervention médicale ou chirurgicale pour prévenir une affection grave ont été considérés

<sup>19</sup> Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, et al. Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis. *Adv Ther* (2020) 37:364–380.



	<p>comme des EIG.</p> <p>Les EI ont été codés en utilisant la version 19.1 du dictionnaire MedDRA (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>).</p> <p>Les EIG d'intérêt comprenaient les infections (y compris les infections opportunistes et la tuberculose), les troubles démyélinisants, le syndrome lupoïde, l'insuffisance cardiaque congestive, l'apparition ou l'aggravation d'un psoriasis, les tumeurs malignes (y compris le lymphome, le cancer cutané non-mélanome et le mélanome) et la sarcoïdose.</p>
<b>Méthode d'analyse</b>	<p>Les fréquences des EI sont rapportés en événements pour 100 patients-année.</p> <p>Les taux d'incidence standardisés (TIS) ont été calculés comme le rapport entre le nombre de tumeurs malignes observé et le nombre attendu. Les intervalles de confiance à 95% (IC<sub>95%</sub>) des TIS ont été calculés en supposant que les tumeurs malignes observées suivaient une distribution de Poisson.</p> <p>Les nombres attendus de tumeurs malignes, à l'exclusion du cancer cutané non-mélanome, pour les calculs du TIS étaient basés sur des taux d'incidence âge-spécifique à 5 ans issus de la base de données SEER (<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>) du NCI (<i>National Cancer Institute</i>) des années 2000 à 2007. Pour les cancers cutanés non-mélanome, les calculs du TIS étaient basés sur les taux d'incidence d'une étude du NCI réalisée aux Etats-Unis entre 1977 et 1978.</p> <p>Les taux de mortalité standardisés (TMS) ont été calculés comme le rapport entre les décès observés et les décès attendus estimés sur la base des données démographiques de référence en fonction des pays, de l'âge et du sexe, de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les années 1997 à 2006.</p> <p>L'intervalle de confiance du TMS a été calculé avec une formule de Breslow et Day utilisant l'approximation de Byar.</p>

## **Résultats :**

### **▶ Effectifs**

Au total, 77 études ayant évalué la tolérance à long terme de l'adalimumab ont été incluses dans la méta-analyse, dont :

- 33 dans la polyarthrite rhumatoïde,
- 13 dans le psoriasis en plaques de l'adulte,
- 11 dans la maladie de Crohn,
- 5 dans la spondylarthrite ankylosante
- 4 dans la colite ulcéreuse,
- 3 dans l'hydrosadénite suppurée et le rhumatisme psoriasique,
- 2 dans l'uvéïte non infectieuse et la spondylarthrite axiale non radiographique,
- 1 dans la spondylarthrite périphérique.

Ces études représentent un total de 29 967 patients inclus (dont 3 732 dans le psoriasis en plaques de l'adulte), et une exposition de 56 916 patients-année (5 479 dans le psoriasis en plaques de l'adulte).

### **▶ Evénements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement**

Au total, 3 867 (12,9 %) patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'un EI (8,7 pour 100 patients-année). La majorité des arrêts de traitement observés étaient liés à la pathologie pour laquelle les patients étaient traités, ou à ses complications.

### **▶ Evènements indésirables graves d'intérêt**

#### **Infections graves**

Les infections graves ont été l'EIG d'intérêt le plus fréquent dans la population générale avec 3,8 événements pour 100 patients-année (1,8 pour 100 patients-année dans le psoriasis en plaques de l'adulte). Avec une exposition globale à l'adalimumab de 56 916 patients-année pour l'ensemble des patients inclus, les infections graves étaient le seul EIG d'intérêt avec un taux d'évènement supérieur à 1 pour 100 patients-année.

Les infections graves les plus souvent rapportées dans la population générale ont été la pneumonie (0,6 pour 100 patients-année) et la cellulite (0,2 pour 100 patients-année). Ces infections graves ont été également les plus rapportées chez les adultes atteints de psoriasis en

plaques (0,3 pour 100 patients-année pour la pneumonie et la cellulite). Le risque de survenue d'infections graves était globalement stable dans toutes les pathologies.

### Cancers

La fréquence des cancers graves dans la population générale (hors lymphome, lymphome hépatosplénique à cellules T, leucémie, cancer cutané non-mélanome et mélanome) a été de 0,6 évènements pour 100 patients-année (0,5 pour 100 patients-années dans le psoriasis en plaques de l'adulte).

La fréquence des lymphomes, des cancers cutanés non-mélanome et des mélanomes dans la population générale a été < 0,1 pour 100 patients-année (respectivement < 0,1, 0,1 et 0,2 évènements pour 100 patients-année dans le psoriasis en plaques de l'adulte).

#### ▀ Taux d'incidence standardisé

Les fréquences des cancers (hors cancer cutané non-mélanome) rapportées dans l'étude, basées sur 321 évènements, ont été globalement similaires à celles observées dans les bases de données utilisées, avec un taux d'incidence standardisé (TIS) proche de 1 dans toutes les maladies.

Pour les lymphomes (basé sur 44 évènements), l'intervalle de confiance du TIS incluait 1 pour l'ensemble des pathologies sauf pour la polyarthrite rhumatoïde où le TIS était supérieur à 1 (TIS = 2,97, IC<sub>95</sub> [2,05 ; 4,17]).

Concernant, les cancers cutanés non-mélanome (basé sur 280 évènements), l'intervalle de confiance du TIS incluait 1 pour l'ensemble des maladies, excepté :

- la polyarthrite rhumatoïde : TIS = 1,34, IC<sub>95%</sub> = [1,15 ; 1,55],
- le psoriasis : TIS = 1,54, IC<sub>95%</sub> = [1,09 ; 2,11] et
- la maladie de Crohn : TIS = 2,12, IC<sub>95%</sub> = [1,31 ; 3,24].

#### ▀ Taux de mortalité standardisé

Un total de 232 décès a été rapporté, soit un taux de décès dans la population générale de 0,5 pour 100 patients-année. Des taux plus élevés ont été observés dans la polyarthrite rhumatoïde et l'uvéïte non-infectieuse (0,6 évènements pour 100 patients-année).

Le taux de mortalité standardisé (TMS) a été < 1 avec un intervalle de confiance n'incluant pas 1 pour la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis en plaques de l'adulte et la rectocolite hémorragique.

#### 8.3.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 01/01/2017 au 31/12/2019. L'analyse de ces données n'a pas conduit à la mise en évidence de nouveau signal de tolérance.

#### 8.3.2.3 Données issues du PGR

Dans la dernière version du PGR (version 14.3 du 31 décembre 2017), les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Infections graves Tuberculose Développement de cancers Troubles de la démyélinisation (incluant : sclérose en plaque, syndrome de Guillain-Barré et névrite optique) Maladie à Bacille de Calmette et Guérin (BCG) après vaccination par le BCG chez des nourrissons ayant été exposés à HUMIRA (adalimumab) <i>in utero</i>
<b>Risques importants potentiels</b>	Leuco-encéphalopathie multifocale progressive Syndrome de leuco-encéphalopathie multifocale réversible Adénocarcinome du côlon chez des patients atteints de colite ulcéreuse
<b>Informations manquantes</b>	Patients immunodéprimés Sécurité à long terme dans le traitement des enfants âgés de moins de 6 ans atteints de la maladie de Crohn Traitement épisodique du psoriasis, de la colite ulcéreuse et de l'arthrite idiopathique juvénile

Par rapport à la précédente version du PGR, les risques et informations manquantes suivants ont été retirés :

Rationnel	Risques/informations manquantes reclassifiés et supprimés
<b>EI avec des conséquences cliniques, même graves, mais survenant avec une faible fréquence, considérée comme acceptable par rapport à la gravité de l'indication traitée</b>	Réactivation de l'hépatite B Vascularite Sclérose latérale amyotrophique Embolie pulmonaire Sarcoïdose
<b>EI connus ne nécessitant aucune caractérisation supplémentaire, suivis en routine en pharmacovigilance (via la détection des signaux et notification des EI) et pour lesquels les prescripteurs respectent les messages de réduction du risque des notices</b>	Pancréatite Insuffisance cardiaque congestive Infarctus du myocarde Accident vasculaire cérébral Maladie pulmonaire interstitielle Vascularite cutanée Syndrome de Stevens-Johnson Érythème multiforme Aggravation et nouvelle apparition du psoriasis Troubles hématologiques Perforation intestinale Sténose intestinale dans la maladie de Crohn Insuffisance hépatique et autres événements hépatiques Niveaux élevés d'alanine aminotransférase Hépatite auto-immune Réactions immunitaires (réactions de type lupus et réactions allergiques) Erreurs de traitement et d'administration Utilisation hors AMM Infections chez les nourrissons exposés à adalimumab <i>in utero</i>
<b>EI connus n'impactant pas le rapport bénéfice/risque</b>	Dermatite lichénoïde
<b>Autres raisons</b>	Autres cancers (couvert par le risque « cancers ») Erreur médicamenteuse avec le flacon pédiatrique (autorisation de seringues préremplies) Infections opportunistes (couvert par le risque « infections graves »)

#### 8.3.2.4 Principales mentions du RCP

##### « Résumé du profil de tolérance

HUMIRA a été étudié chez 9 506 patients dans des essais pivots contrôlés et en ouvert d'une durée de 60 mois et plus. Ces essais ont inclus des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde récente ou ancienne, d'arthrite juvénile idiopathique (arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire et arthrite liée à l'enthésite) ou des patients souffrant de spondyloarthrite axiale (spondylarthrite ankylosante et spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA), de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique, de psoriasis, d'hydrosadénite suppurée et d'uvéïte. Les études contrôlées pivots portaient sur 6 089 patients ayant reçu HUMIRA et 3 801 patients ayant reçu un placebo ou un comparateur actif pendant la phase contrôlée.

Le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables pendant la phase en double aveugle, contrôlée, des études pivots a été de 5,9 % chez les patients traités par HUMIRA et de 5,4 % chez les patients du groupe témoin.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (telles que les rhinopharyngites, les infections des voies respiratoires hautes et les sinusites), les réactions au site d'injection (érythème, démangeaisons, hémorragie, douleur ou gonflement), les céphalées et les douleurs musculosquelettiques.

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec HUMIRA. Les antagonistes du TNF, tels qu'HUMIRA affectent le système immunitaire et leur utilisation peut avoir des répercussions sur les défenses du corps contre les infections et le cancer. Des infections menaçant le pronostic vital et d'issue fatale (comprenant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactivations d'hépatite B et différents cancers (y compris leucémie, lymphome et lymphome hépatosplénique à lymphocytes T) ont également été rapportés avec l'utilisation d'HUMIRA.

Des effets hématologiques, neurologiques et auto-immuns sévères ont également été rapportés. Ceci comprend de rares cas de pancytopenie, d'anémie médullaire, des cas de démyélinisation centrale et périphérique et des cas de lupus, d'événements liés au lupus et de syndrome de Stevens-Johnson.

### Population pédiatrique

En général, la fréquence et le type des événements indésirables observés chez l'enfant et l'adolescent ont été comparables à ceux observés chez les patients adultes. »

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

## **8.3.3 STELARA (ustekinumab)**

### **8.3.3.1 Etudes**

Une étude (Gosh et al, 2020<sup>20</sup>) publiée a évalué spécifiquement la tolérance de l'ustekinumab. Elle avait pour objectif d'analyser le risque d'infections à partir des données de tolérance sur un an provenant de 12 études ayant servi de base à l'obtention de l'AMM pour l'ustekinumab.

Les patients inclus avaient un psoriasis en plaques modéré à sévère, un rhumatisme psoriasique actif ( $\pm$  méthotrexate), ou une maladie de Crohn modérée à sévère (échec/intolérance aux immunomodulateurs/corticostéroïdes).

Les taux d'incidence d'un événement d'effet indésirable défini au préalable ont été intégrés en post-hoc, ajustés en fonction de la durée du suivi, rapportés pour 100 patients-années (PA).

Parmi les 6280 patients inclus dans l'étude, 5 884 patients avaient été traités par ustekinumab pour :

- psoriasis : 3117 patients ;
- Rhumatisme psoriasique : 1018 patients ;
- maladie de Crohn : 1749 patients ;

soit 4521 patients-années sous ustekinumab contre 674 patients-années chez les patients traités par placebo pendant la première année (829 patients-années et 385 patients-années respectivement pendant des périodes comparatives de 8 à 16 semaines).

**Infections versus placebo** (incidence en PA, IC<sub>95%</sub>) : 125,4 (122,2 ; 128,7) avec l'ustekinumab versus 129,4 (120,9 ; 138,3) avec placebo la première année.

Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence chez les patients traités par ustekinumab ayant reçu du méthotrexate ou non : 92,5 [84,2 ; 101,5] vs 115,3 [109,9 ; 121,0].

Il n'a pas été observé, non plus, d'augmentation de l'incidence chez les patients traités par ustekinumab ayant reçu des corticoïdes ou non : 116,3 [107,3 ; 125,9] vs 107,3 [102,0 ; 112,8].

---

<sup>20</sup> Gosh S, Gensler LS, Yang Z et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. Drug Safety (2019) 42:751–768.

### 8.3.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni 4 PBRER/PSUR couvrant la période 2016-2019.

#### **PSUR couvrant la période janvier 2016 – décembre 2016 :**

- Les infections des voies respiratoires inférieures ont été évaluées comme étant un nouvel effet indésirable : 18 cas de grippe et 141 cas de pneumonie, y compris de pneumonies à pneumocoques, ont été identifiés.
- Les tumeurs, y compris les cancers cutanés non-mélanomes, ont été reconnus comme un risque potentiel important. Un nombre total de 314 cas médicalement confirmés et de 6 cas initiaux médicalement non confirmés ont été reçus durant la période. Parmi l'ensemble des cas analysés, 42 correspondaient à des cancers cutanés non-mélanomes et 242 représentaient des cancers hématologiques, d'autres tumeurs solides ou des tumeurs non précisées, totalisant 257 patients. Afin de déterminer si ces données justifient une mise à jour du RCP, le laboratoire doit fournir une revue cumulative des cas de tumeurs dans le PSUR suivant.
- Les évènements cardiovasculaires (CV) sont mentionnés comme un risque potentiel important dans le PGR STELARA en raison d'une disproportionnalité de cas rapportés dans les études. Une analyse approfondie des évènements CV issus des études cliniques, des données post-commercialisation et de la littérature, n'a pas révélé de nouveaux signaux de sécurité sur ce risque. Il n'y a pas eu par ailleurs d'augmentation du taux d'évènements de thrombose vasculaire. Il a été demandé au laboratoire de fournir une revue cumulative de ces cas dans le PSUR suivant

#### **PSUR couvrant la période janvier 2017 – décembre 2017**

- Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pour les risques de tumeur, d'infections graves et d'évènements cardiovasculaires.
- En suivi de la notification d'un cas grave de purpura vasculaire avec vascularite leucocytoclasique une revue cumulative des données sur vascularite et purpura non thrombotique devra figurer dans le PSUR suivant.

#### **PSUR couvrant la période janvier 2018 – décembre 2018**

- Les évènements « alvéolite allergique » et « pneumonie à éosinophiles » ont été identifiés en tant que nouveaux effets indésirables au document d'information du médicament.
- Compte tenu de la plausibilité biologique (alvéolite allergique et pneumonie à éosinophile déjà attendu avec STELARA), consécutivement à quelques cas, le PRAC conclut à une association possible entre l'ustekinumab et l'effet indésirable « pneumopathie organisée ». Cet effet indésirable sera ajouté au RCP en tant qu'effet indésirable de fréquence très rare.
- La sinusite, a été identifiée comme effet indésirable non grave au cours de l'essai clinique sur la rectocolite hémorragique et sera ajoutée au document d'information du médicament.

#### **PSUR couvrant la période janvier 2019 – décembre 2019**

- Le profil de tolérance de l'ustekinumab est resté similaire à celui observé lors de la période précédente.
- Dans le prochain PSUR, le laboratoire devra fournir une revue cumulative des cas d'idées et de comportements suicidaires, de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), de pemphigoïde bulleuse, de sarcoïdose et réactions de ce type. Il devra également fournir une analyse actualisée des données cumulées des cas de grippe.
- Il est demandé au laboratoire de soumettre à l'EMA une revue cumulative des cas d'évènements cardiovasculaires majeurs, y compris les cas fatals. Les données ont été fournies et un retour du PRAC est attendu pour fin juin 2021.

### 8.3.3.4 Données issues du PGR

Dans la dernière version du PGR (version 19.1 du 11 février 2021), les risques importants identifiés et potentiels, de même que les informations manquantes sont les suivants :

<b>Risques importants identifiés</b>	Réactions graves d'hypersensibilité systémique Paralysie faciale Psoriasis pustuleux Psoriasis érythrodermique
<b>Risques importants potentiels</b>	Infections graves, y compris infections mycobactériennes et salmonelloses Tumeurs Événements cardiovasculaires Dépression grave, y compris tendances suicidaires Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) Maladie thromboembolique veineuse Exposition pendant la grossesse
<b>Informations manquantes</b>	Utilisation chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou de tuberculose Utilisation chez les patients présentant une tumeur concomitante ou des antécédents de tumeur Utilisation chez les patients ayant utilisé récemment ou utilisant en concomitance un traitement immunosuppresseur autre que MTX, 6-MP, AZA, 5-ASA et corticostéroïdes Sécurité à long terme chez les patients psoriasiques pédiatriques âgés de 6 ans et plus Impact à long terme sur la croissance et le développement des patients psoriasiques pédiatriques âgés de 6 ans et plus Sécurité à long terme chez les patients adultes présentant une maladie de Crohn active modérée à sévère Sécurité à long terme chez les patients adultes présentant une rectocolite hémorragique active modérée à sévère

### 8.3.3.5 Principales mentions du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) dans les phases contrôlées des études cliniques conduites avec l'ustekinumab chez les patients adultes atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique étaient des rhinopharyngites et des céphalées. La plupart ont été considérés comme étant légers et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement étudié. Les effets indésirables les plus graves rapportés avec STELARA sont des réactions d'hypersensibilité graves incluant l'anaphylaxie (voir rubrique 4.4). Le profil de sécurité global était similaire pour les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique. »

Voir le RCP pour la liste détaillée des effets indésirables et la description détaillée de certains effets indésirables.

## 08.5 Méta-analyse et registres ayant comparé plusieurs traitements systémiques

### 8.5.1 Méta-analyses des traitements systémiques du psoriasis en plaques

Plusieurs méta-analyses ont évalué l'efficacité des différents traitements biologiques du psoriasis en plaques. Seule la méta-analyse Cochrane (Sbidian et al., 2020)<sup>21</sup>, la plus complète, sera résumée ci-après.

#### Méta-analyse de Sbidian E et al. (2020)

##### Objectif :

L'objectif de cette revue de méta-analyse (Cochrane) était de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements conventionnels systémiques (acitrétine, ciclosporine, acide fumarique, méthotrexate), molécules de synthèse (apremilast, tofacitinib, BMS-986165), anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), anti-IL 23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab) et anti-IL 23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab) chez des patients avec un psoriasis modéré à sévère et fournir un classement de ces traitements en lien avec leur efficacité et leur tolérance.

Il convient de noter que le bimekizumab et le mirikizumab n'ont pas d'AMM en France. Parmi les molécules de synthèse, seul l'apremilast a une AMM dans France dans le psoriasis en plaques.

##### Méthode :

Les études sélectionnées étaient les études randomisées comparatives ayant évalué des traitements systémiques chez des adultes ayant psoriasis en plaques modéré à sévère ou un psoriasis en plaques modéré à sévère associé à un rhumatisme psoriasique, en comparaison avec un placebo ou un autre traitement actif. Une revue exhaustive de la littérature allant jusqu'au 31 janvier 2019 a été faite.

Les critères de jugement principaux ont été :

- Le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la phase d'induction et
- le pourcentage de patients avec des effets indésirables sévères à la phase d'induction.

Il existe par ailleurs de nombreux objectifs secondaires dont :

- le pourcentage de répondeurs PASI 75 à l'induction,
- le pourcentage de répondeurs PGA 0 à 1,
- l'évaluation de la qualité de vie mesurée par une échelle spécifique du type DLQI, PDI, PSI, à la phase d'induction,
- le pourcentage de patients avec effets indésirables à la phase d'induction
- le pourcentage de répondeurs PASI 75 à la semaine 52,
- le pourcentage de répondeurs PASI 90 à la semaine 52.

Une méta-analyse classique par paires, ainsi qu'une méta-analyse en réseau ont été effectuées.

##### Résultats :

Cette revue a conduit à inclure 140 études cliniques (de phases II et III) incluant 51 749 patients adultes randomisés pour lesquels une évaluation des critères a été faite pendant la phase d'induction (de la semaine 8 à 24 après randomisation).

Le risque de biais était faible pour 41 études, important pour 57 études (dont 7 ayant un risque important sur un seul domaine). Les 42 études restantes ont été classées en risque non clair, dont 13 avec un risque non clair sur un seul domaine.

Les patients inclus dans les études étaient jeunes, avec un âge moyen de 45 ans, et avaient un psoriasis modéré à sévère avec un PASI global moyen à l'inclusion de 20.

<sup>21</sup> Sbidian E et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD011535.

Parmi les études incluses, 82 ont comparé un traitement systémique au placebo, 41 étaient des études de comparaison directe, et 17 avaient à la fois un comparateur actif et un placebo. Par ailleurs, 14 des études cliniques avaient une co-intervention, principalement de la photothérapie et 7 études ont évalué des biosimilaires versus des molécules princeps pour adalimumab et etanercept.

Le financement des études provenait de l'industrie pour 107 études et 22 études n'ont rapporté aucune source de financement.

La méta-analyse a inclus 113 études (sans co-intervention et sans études cliniques portant sur des biosimilaires), ce qui représente 47 085 patients (91 % des participants).

Excepté l'apremilast, les autres molécules de synthèse (tofacitinib, inhibiteur de tyrosine kinase 2) n'étaient pas validées pour le traitement du psoriasis au moment de la réalisation des analyses.

#### **Méta-analyse par paires :**

- Tous les traitements ont été supérieurs au placebo en termes de PASI 90.
- L'infliximab et l'adalimumab ont été plus efficaces que le méthotrexate.
- Le sécukinumab a été plus efficace que les molécules de synthèse.
- L'ustekinumab, le sécukinumab et l'ixekizumab ont été plus efficaces que l'etanercept.
- Le sécukinumab, l'ixekizumab, le brodalumab et le risankizumab ont été plus efficaces que l'ustekinumab.
- Le guselkumab et le risankizumab ont été plus efficace que l'adalimumab.
- Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'etanercept et l'apremilast.

#### **Méta-analyse en réseau :**

- La probabilité d'atteindre le PASI 90 a été plus importante qu'avec le placebo pour tous les traitements.
- Les anti-IL17 sont associés à une plus grande probabilité pour atteindre le PASI 90 comparativement aux autres traitements excepté les anti-IL23 (RR = 1,25, IC<sub>95%</sub> = [0,99 ; 1,99] :
  - versus ustekinumab : RR = 1,52, IC<sub>95%</sub> = [1,26 ; 1,83]
  - versus anti-TNF : RR = 2,20, IC<sub>95%</sub> = [1,80 ; 2,69]
  - versus molécules synthétiques : RR = 3,26, IC<sub>95%</sub> = [2,27 ; 4,67]
  - versus traitements systémiques conventionnels : RR = 6,31, IC<sub>95%</sub> = [4,64 ; 8,59]
- Tous les traitements biologiques sont associés à plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 que les molécules synthétiques et les traitements systémiques conventionnels
- Les molécules synthétiques sont associées à une plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 que les traitements systémiques conventionnels.
- Aucune différence significative n'a été observée versus placebo pour aucun des traitements sur la survenue des événements indésirables graves.

### **8.5.2 Registres européens et registre nord-américain ayant évalué la tolérance**

Quatre registres européens et un registre nord-américain ont évalué la tolérance de différents traitements systémiques chez des patients ayant un psoriasis en plaques. Le résumé de ces études est présenté dans le Tableau 27.



**Tableau 27 : Résumé des registres européen et du registre nord-américain ayant évalué différents traitements systémiques**

Etude Dates	Objectif	Méthode	Patients inclus Exposition	Principaux résultats
<p><b>Registre anglais BADBIR</b> (<i>British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register</i>)</p> <p>Rungapiromman W. et al (2020)<sup>22</sup></p> <p>Septembre 2007 à octobre 2016</p>	<p>Comparaison du risque de survenue de risque cardiovasculaire majeur (MACE) fatal ou non-fatal chez des patients ayant un psoriasis en plaques traité par adalimumab, etanercept ou ustekinumab</p>	<p>Registre prospectif, multicentrique</p>	<p>5468 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nouvellement traités par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- etanercept (1313),</li> <li>- adalimumab (3024)</li> <li>- ustekinumab (951).</li> </ul> <p>2189 patients traités par méthotrexate</p> <p>Patients sans antécédents de MACE</p> <p>Exposition médiane :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- etanercept : 1,94 ans</li> <li>- adalimumab : 1,92 ans</li> <li>- ustekinumab : 2,1 ans</li> <li>- méthotrexate : 1,43 an</li> </ul>	<p>Nombre de patients avec MACE fatal ou non fatal :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- etanercept : 6</li> <li>- adalimumab : 29</li> <li>- ustekinumab : 7</li> <li>- méthotrexate : 9</li> </ul> <p>HR ajusté :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ustekinumab vs anti-TNF : 0,96 ; IC<sub>95%</sub> = [0,41 ; 2.22]</li> <li>- ustekinumab vs adalimumab : 0,81 ; IC<sub>95%</sub> = [0,30 ; 2.17]</li> <li>- etanercept vs adalimumab : 0,81 ; IC<sub>95%</sub> = [0,28 ; 2.30]</li> <li>- méthotrexate vs adalimumab : 1,05, IC<sub>95%</sub> = [0,34 ; 3,28]</li> </ul> <p>Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les différents traitements biologiques et entre le méthotrexate et l'adalimumab.</p> <p>La majorité des événements sont survenus pendant la période de traitement. Seulement 4 d'entre eux, pour les patients recevant de l'adalimumab, sont apparus au-delà.</p>
<p><b>Registre espagnol BIOBADADERM</b> (<i>Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Diseases</i>)</p> <p>Dávila-Seijo P. et al. (2017)<sup>23</sup></p> <p>Janvier 2008-</p>	<p>Comparer le risque de survenue d'infections chez les patients inclus dans le registre BIOBADADERM traités par médicament biologique, non biologique ou par</p>	<p>Registre observationnel rétrospectif multicentrique.</p> <p>Ajustement par scores de propension.</p>	<p>2153 patients ayant de maladie dermatologique traités par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- etanercept : 635</li> <li>- infliximab : 184</li> <li>- adalimumab 683</li> <li>- ustekinumab : 560</li> <li>- acitrétine : 467</li> <li>- ciclosporine : 472</li> <li>- méthotrexate : 880</li> </ul> <p>Au moins 90 % des patients de chaque groupe étaient traités</p>	<p><u>Toutes infections</u> : le risque a été plus important uniquement avec l'etanercept et l'infliximab comparativement au méthotrexate seul.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- etanercept : RR* = 1,34 ; IC<sub>95%</sub> = [1,02 ; 1,76]</li> <li>- Infliximab : RR* = 1,71 ; IC<sub>95%</sub> = [1,10 ; 2,65]</li> <li>- adalimumab : RR* = 1,27 ; IC<sub>95%</sub> = [0,92 ; 1,75]</li> <li>- ustekinumab : RR* = 0,93 ; IC<sub>95%</sub> = [0,64 ; 1,36]</li> </ul> <p><u>Rechutes</u> : le risque a été plus important uniquement avec l'infliximab comparativement au méthotrexate seul.</p>

<sup>22</sup> Rungapiromman W, Mason KJ, Lunt M et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. JEAVID 2020;34:769-778.

<sup>23</sup> Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo M.A. et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. J Invest Dermatol. 2017;137:313-321

Etude Dates	Objectif	Méthode	Patients inclus Exposition	Principaux résultats
novembre 2015	méthotrexate.		pour un psoriasis en plaques, excepté le groupe acitrétine (86 %).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- etanercept : RR* = 1,40 ; IC<sub>95%</sub> = [0,93 ; 2,1]</li> <li>- Infliximab : RR* = 1,98 ; IC<sub>95%</sub> = [1,00 ; 3,94]</li> <li>- adalimumab : RR* = 1,06 ; IC<sub>95%</sub> = [0,67 ; 1,67]</li> <li>- estekinumab : RR* = 0,80 ; IC<sub>95%</sub> = [0,37 ; 1,75]</li> </ul>
<b>Registre allemand PsoBest</b> Reich K et al. (2015) <sup>24</sup>  Janvier 2008 – décembre 2012	Evaluer la tolérance à long terme des traitements systémiques chez les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.	Registre observationnel prospectif multicentrique. Les patients inclus sont atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère et débutent un nouveau traitement systémique. Les patients sont suivis pendant 10 ans quel que soit les modifications du traitement. Les événements ont été attribués au dernier traitement administré en appliquant une fenêtre de 90 jours ; seules les tumeurs ont été attribuées à tous les traitements administrés précédemment.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2444 patients ont été inclus dont 40 % de femmes et 60 % d'hommes.</li> <li>- 634 patients (26 %) ont reçu un médicament biologique</li> <li>- 1584 patients (65 %) ont reçu un traitement systémique non biologique.</li> </ul> <p>Médicaments biologiques (exposition) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adalimumab : n = 462 (15,6 mois)</li> <li>- Etanercept : n = 298 (13,5 mois)</li> <li>- Infliximab : n = 108 (14,1 mois)</li> <li>- Ustekinumab : n = 257 (16,0 mois)</li> </ul>	Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les traitements systémiques biologiques et non biologiques* en termes d'incidence (pour 100 patients-années) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- des événements indésirables graves : 1,5 vs 1,3</li> <li>- des infections sévères : 0,65 vs 0,33</li> <li>- des événements cardiovasculaires majeurs : 0,77 vs 0,56</li> <li>- des cancers (à l'exclusion des cancers cutanés non-mélanomes) : 0,49 vs 0,46</li> <li>- des cancers cutanés non-mélanomes**</li> <li>- des cancers cutanés mélanomes**</li> </ul> <p>* Voir le détail des résultats par médicament dans la publication (Figures 2, 3 et 4) ** Voir Figure 4 dans la publication</p>
<b>Registre Nord-américain PSOLAR</b> Kalb RE et al. (2015) <sup>25</sup>  Juin 2007-août 2013	Evaluer le risque de survenue des infections graves) des traitements systémiques biologiques ou non du psoriasis en plaques.	Registre observationnel prospectif multicentrique avec un suivi prévu de 8 ans ayant inclus des patients éligibles à un traitement systémique biologique ou non.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Population totale</b> du registre : 11 466 patients</li> <li>- <b>Population incidente</b> des patients ayant reçu un traitement biologique à l'inclusion : 5 609 patients (exposition de 10 560 patients-années)</li> <li>- <b>Population naïve</b> de traitements biologiques à l'inclusion, ayant reçu un traitement biologique à l'inclusion ou après : 3 274 patients</li> </ul>	Infections graves (pour 100 patients-années) dans la population totale : <ul style="list-style-type: none"> <li>- toutes cohortes : 1,45</li> <li>- etanercept : 1,45</li> <li>- adalimumab : 1,97 (HR vs MTX = 2,13, IC<sub>95%</sub> = [1,33 ; 3,41])</li> <li>- infliximab : 2,49 (HR vs MTX = 2,51, IC<sub>95%</sub> = [1,45 ; 4,33])</li> <li>- ustekinumab : 0,83 non MTX et non-bio : 1,05</li> <li>- MTX et non-bio : 1,28</li> </ul> <p>Les résultats ont été similaires dans les autres catégories de population. Les infections graves les plus fréquentes ont été</p>

<sup>24</sup> Reich K, Mrowietz U, Radtke MA et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. Arch Dermatol Res 2015;307:875–883

<sup>25</sup> Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis - Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) JAMA Dermatology 2015;151:961-969

Etude Dates	Objectif	Méthode	Patients inclus Exposition	Principaux résultats
<p><b>Registre autrichien PsoRA (Psoriasis Registry Austria)</b> Inzinger M et al. (2016)<sup>26</sup></p> <p>Octobre 2004- septembre 2013</p>	<p>Evaluer le maintien du traitement, de l'efficacité et de la tolérance.</p>	<p>Registre rétrospectif multicentrique des patients traités pour un psoriasis. L'étude porte sur les patients adultes ayant un psoriasis modéré à sévère traités par au moins une dose d'anti-TNF dont l'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab. Les cycles de traitement au cours desquels des thérapies systémiques concomitantes ou une photothérapie étaient administrées moins de 4 mois après le début du traitement, furent exclus de l'analyse. Un cycle de traitement est défini par une allocation à un patient, d'un traitement biologique, sans considération de cette durée de traitement.</p>	<p>1431 patients inclus dont 827 patients correspondant aux critères d'inclusion. Un total de 1 026 cycles de traitement a été administré aux 827 patients de l'analyse, pour un suivi total de 2 572 patients-année. L'adalimumab, l'etanercept et l'infliximab représentaient respectivement 460, 501 et 58 cycles.</p>	<p>une pneumonie et une cellulite.</p> <p><u>Durée médiane de traitement sans discontinuité (ITT) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adalimumab : 1264 jours (IC<sub>95%</sub> = [800 ; NR])</li> <li>- etanercept : 1 438 jours (IC<sub>95%</sub> = [1 141 ; 1 825])</li> <li>- infliximab : 477 jours (IC<sub>95%</sub> = [337 ; 642])</li> </ul> <p>Aucune différence significative entre adalimumab et etanercept. Adalimumab et etanercept &gt; infliximab (<math>p = 7 \times 10^{-7}</math> et <math>p = 2,2 \times 10^{-7}</math>)</p> <p><u>Maintien du traitement à 36 mois :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- adalimumab : 51,6 %</li> <li>- etanercept : 54,0 %</li> <li>- infliximab : 22,6 %</li> </ul> <p><u>Tolérance :</u> pour 51/1019 cycles, un EI a conduit ont conduit à l'arrêt du traitement dont 27 cycles chez les patients traités par etanercept.</p>

<sup>26</sup> Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. Acta Derm Venereol 2016;96: 207–212

## 08.6 Résumé & discussion

### 8.6.1 ENBREL (etanercept)

#### 8.6.1.1 Etanercept - Résumé des données de l'étude PSOBIOTEQ

##### ► Profil des patients à l'instauration du traitement et histoire de la maladie

Au total, 259 patients avec un psoriasis ont été inclus entre le 11/07/2012 et le 31/12/2015 dans la cohorte prospective PSOBIOTEQ pour l'instauration d'un traitement par ENBREL (etanercept) parmi lesquels 242 ont effectivement reçu le traitement. Les patients étaient des adultes avec une moyenne d'âge à l'inclusion de 49,3 ans, majoritairement des hommes (62,5 %). La majorité des patients était en surpoids (34,7 %) ou obèses (27,1 %).

A l'inclusion, les patients avaient principalement un psoriasis en plaques (92,1 %) et dans une moindre mesure un psoriasis en gouttes (15 %) ou un psoriasis pustuleux localisé (2,8 %) (un patient pouvait avoir plusieurs formes simultanément).

Les localisations les plus fréquentes étaient le tronc (81,7 %), les membres supérieurs (84,1 %), les membres inférieurs (85,4 %) et le cuir chevelu (58,1 %). Les autres localisations fréquentes étaient le visage (20,3 %), les ongles (28 %) et le pli inter-fessier et/ou la marge anale (28 %).

Leur psoriasis évoluait depuis environ 20 ans en moyenne et il était en cours d'aggravation chez 96,3 % des patients.

D'après le score PGA, la maladie était moyennement sévère (score 3) chez 47,2 % des patients, sévère (score 4) chez 36,2 % et très sévère (score 5) chez 3 %. La moyenne du score PASI, mesuré uniquement chez les patients avec un psoriasis en plaques, était de 12,8 ( $\pm$  7,3).

Les patients avaient un score DLQI moyen de 11,0 ( $\pm$  7,4) traduisant un impact modéré à important de la maladie sur leur qualité de vie avec un impact important (score de 11 à 20) pour 35,5 % des patients et modéré (score de 6 à 10) pour 25,8 % des patients. On note, toutefois, un score non négligeable de patients qui avaient un faible impact (score de 2 à 5) sur leur qualité de vie (21,7 %).

##### ► Antécédents de traitement

###### Photothérapie :

À l'inclusion, 74,6 % patients avaient été précédemment traités par photothérapie (UVB ou puvathérapie). Pour une grande majorité des patients pour lesquels le motif d'arrêt était renseigné (n = 93), l'arrêt du traitement par photothérapie était motivé par un manque d'efficacité (86,8 %).

###### Traitements systémiques conventionnels :

Les patients avaient reçu pour la plupart (72,6 %) au moins un traitement systémique conventionnel et 10,0 % en avaient reçu deux. Il s'agissait essentiellement de méthotrexate (78,8 %), la ciclosporine ayant été prescrite chez seulement 13,9 % des patients.

Dans le cas du méthotrexate, la raison principale de l'arrêt du traitement par méthotrexate était un manque d'efficacité (66,1 %) ou une intolérance (30,1 %). Chez les patients n'ayant pas eu recours au méthotrexate (n = 55), le non-recours à ce traitement était motivé dans pratiquement tous les cas (90,5 %) par une contre-indication ou une non-indication.

De même pour la ciclosporine, l'arrêt du traitement était consécutif principalement à un manque d'efficacité (56,7 %) et une mauvaise tolérance (20,0 %). Le non-recours à la ciclosporine était lié principalement à une contre-indication ou une non-indication (81,8 %) et dans 18,2 % des cas à une raison non médicale.

###### Traitements biologiques :

Seulement 26/259 (10 %) patients avaient été précédemment traités par médicament biologique, parmi lesquels 17/259 (6,6 %) avaient reçu un seul médicament biologique, 6/259 (2,3 %) en avaient reçu deux et 3/259 (1,2 %) en avaient reçu 3 ou plus.

### ► Modalités de prescription d'ENBREL (etanercept) à l'instauration et au cours du suivi

En ce qui concerne la posologie, la quasi-totalité des patients (99,2 %) a eu une prescription initiale d'ENBREL (etanercept) en accord avec les préconisations du RCP.

Une co-prescription avec le méthotrexate a été rapportée pour 7 % à 10 % des patients à l'instauration du traitement puis au cours du suivi alors qu'une seule prescription avec la ciclosporine a été rapportée (0,4 %) à l'instauration.

Au cours du suivi, la dose recommandée de 50 mg/semaine a été respectée par 58,2 % des patients à 6 mois, 63,4 % à 12 mois, 63,2 % à 24 mois et 62,4 % à 36 mois. La dose prescrite a été supérieure à 50 mg/semaine chez 41,2 % des patients à 6 mois, 36,6 % à 12 mois, 36,8 % à 24 mois et 37,6 % à 36 mois.

### ► Maintien du traitement au cours du suivi

Sur les 242 patients ayant débuté le traitement par etanercept, 160 patients (61,8 %) ont arrêté leur traitement avant la visite des 36 mois. Dans 67,7 % des cas l'arrêt du traitement a été lié à un manque d'efficacité, dans 13,4 % au blanchiment, dans 10,2 % à la survenue d'une contre-indication, dans 11,0 % au souhait du patient. L'arrêt pour mauvaise tolérance n'a représenté que 1,6 % des cas. Dans la majorité des cas (77,5 %), l'etanercept a été substitué par un autre traitement biologique.

Pour l'ensemble des patients, la durée moyenne de traitement a été de 18,0 ( $\pm 13,2$ ) mois. Chez les patients ayant arrêté prématurément le traitement, la durée moyenne de traitement a été de 11,4 ( $\pm 9,4$ ) mois.

### ► Efficacité au cours du suivi (36 mois)

#### **Score PASI :**

Le score PASI moyen à l'instauration du traitement dans l'ensemble de la population traitée par etanercept était de 12,8 ( $\pm 7,3$ ).

Dans une analyse portant sur les patients encore sous traitement et ayant au moins un score rapporté au cours du suivi (n = 54) :

- le score PASI moyen est passé de 13,3 ( $\pm 7,7$ ) à l'instauration du traitement à 2,2 ( $\pm 2,9$ ) à 6 mois et a augmenté progressivement jusqu'à 3,6 ( $\pm 7,7$ ),
- le pourcentage de réponses **PASI 75** a augmenté progressivement de 45,7 % à 6 mois à 92,8 % à 36 mois
- le pourcentage de réponses **PASI 90** a progressé de 21,7 % à 6 mois à 64,0 % à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 37) et à 36 mois (n = 41) :

- le **score PASI moyen** a diminué en moyenne de 12,1 ( $\pm 8,2$ ) points à 6 mois et de 10,5 ( $\pm 7,5$ ) à 36 mois,
- le pourcentage de réponses **PASI 75** a été de 81,1 % à 6 mois et de 53,7 % à 36 mois,
- le pourcentage de réponses **PASI 90** a été de 45,9 % à 6 mois et de 26,8 % à 36 mois.

#### **Score PGA :**

On ne dispose pas du score PGA moyen de la population des patients traités par etanercept à l'instauration du traitement.

Dans une analyse portant sur les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant au moins un score au cours du suivi (n = 56), le score PGA était de 3,2 à l'instauration et a diminué en restant stable entre 6 et 36 mois : score de 1,1 ( $\pm 0,8$ ) à 6 mois et de 1,5 ( $\pm 1$ ) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 37) et chez ceux ayant un score à 36 mois (n = 34) :

- le score PGA moyen a diminué en moyenne de 2,1 ( $\pm 1,1$ ) points à 6 mois et de 2,0 ( $\pm 1,1$ ) à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant un **PGA = 0 ou 1** a été de 77,1 % à 6 mois et de 58,8 % à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant **PGA = 0** a été de 24,3 % à 6 mois et de 25,7 % à 36 mois.

## ► Qualité de vie au cours du suivi (36 mois)

### **Score DLQI**

Le score DLQI moyen à l'instauration du traitement dans l'ensemble de la population traitée par etanercept était de 11,0 ( $\pm$  7,4).

Dans l'analyse portant sur les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant au moins un score au cours du suivi (n = 59), le score DLQI était de 11,1 à l'instauration et a diminué en restant stable entre 6 et 36 mois : score de 2,5 ( $\pm$  2,8) à 6 mois et 3,1 ( $\pm$  3,3) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 37) et chez ceux ayant un score à 36 mois (n = 27) :

- le score **DLQI moyen** a diminué en moyenne de 8,7 ( $\pm$  7,5) points à 6 mois, cette diminution restant stable jusqu'à 36 mois avec une variation moyenne de 9,2 ( $\pm$  5,0) points à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant **DLQI = 0** a été de 30,0 % à 6 mois et de 25,9 % à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant une **diminution du score DLQI  $\geq$  5** a été de 64,5 % à 6 mois et de 74,1 % à 36 mois.

### **Questionnaire patient**

Après 6 mois de traitement, les patients ont été plutôt satisfaits de leur traitement (34/38, 89,5 %) considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale. Les patients s'étant sentis mieux (89,5 %) ont reconnu une amélioration importante de leur état (28/33, 84,8 %) et 92,1 % (35/38) des patients ont jugé acceptable de rester dans leur état.

Après 36 mois de traitement, les patients étaient toujours satisfaits de leur traitement pour une grande majorité (22/33, 84,8 %) et 78,8 % (26/33) ont jugé acceptable de rester dans leur état. Environ un tiers des patients (10/33, 30,3 %) ont observé une amélioration par rapport à la visite des 24 mois, considérant cette amélioration importante pour 30 % (3/10) et modérément importante pour 70 % (7/10).

## ► Effet rebond

Parmi les 242 patients ayant débuté un traitement par etanercept, seul un patient a eu un effet de rebond.

## ► Tolérance à 36 mois

Dans la population des patients chez lesquels un traitement par etanercept a été instauré (n = 242), le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 49,6 %. Les EI ont été suspectés liés au traitement chez 43,0 % des patients.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 13,6 % et les EI graves ont été suspectés liés au traitement chez 6,6 % des patients. Aucun EI grave suspecté lié au traitement n'est survenu chez plus d'un patient.

Les principales classes d'organes concernées par les EI ont été :

- Troubles généraux et anomalies au site d'injection :
  - 22,3 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 21,9 % dont 2 cas graves (inefficacité médicamenteuse et décès) ;
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  - 19,0 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 17,8 % dont 5 cas graves (eczéma, kératose actinique, lésion de la peau, psoriasis, psoriasis en goutte) ;
- Infections :
  - 5,8 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 5,0 % dont un seul cas grave de péritonite suspecté lié au traitement.

A noter que les EI de la classe d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » concernent principalement l'aggravation ou l'apparition d'un psoriasis. De même, les EI de la classe d'organes « Troubles généraux et anomalies au site d'administration » concernent principalement une réaction au site d'injection ou une efficacité partielle du traitement.

Parmi les EI graves suspectés liés au traitement, 6 cas de tumeurs (2,4 %) ont été rapportés : adénocarcinome de l'endomètre (n = 1), cancer épidermoïde (n = 1), carcinome basocellulaire (n = 1), carcinome intracanalairé invasif du sein (n = 1), lésion intracanalairé proliférative du sein/tumeur du sein (n = 1), maladie de Bowen (n = 1).

Au niveau cardiaque, un cas grave suspecté lié au traitement de pleuropéricardite et un infarctus ont été rapportés et au niveau pulmonaire, un cas de sarcoïdose et un cas d'embolie pulmonaire ont été rapportés.

Un seul cas de décès (coma hépatique) suspecté lié au traitement a été enregistré au cours du suivi.

### **8.6.1.2 Etanercept - Résumé des autres données d'efficacité et de tolérance**

#### Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique, cependant, l'etanercept a été comparé à des médicaments biologiques lors du développement clinique de ces derniers. Ces études ont été examinées par la Commission et décrites dans les avis relatifs à ces médicaments.

Dans l'étude ACCEPT, randomisée, en double-aveugle, multicentrique réalisée chez adultes ayant un psoriasis modéré à sévère candidats à la photothérapie ou un traitement systémique, **l'ustekinumab 45 ou 90 mg a été supérieur à l'etanercept** en termes de réponse PASI 75 à S12 : 67,5 % et 73,8 % avec ustekinumab 45 mg et 45 mg respectivement versus 56,8 % avec l'etanercept ( $p = 0,012$  et  $p < 0,001$  respectivement).

Dans l'étude FIXTURE, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère insuffisamment contrôlé par les traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique antérieur, **le sécukinumab (COSENTYX), a été supérieur à l'etanercept** en termes de :

- réponse PASI 75 : 77,1 % vs 44,0 % ( $p < 0,0001$ )
- réponse IGA = 0 ou 1 à S12 : 62,5 % vs 27,2 % ( $p < 0,0001$ ).

Dans les études UNICOVER-2 et UNICOVER-3, randomisées, en double-aveugle, multicentrique, réalisées chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère candidats à un traitement systémique, **l'ixekizumab (TALTZ) a été supérieur à l'etanercept** en termes de :

- réponses sPGA = 0 ou 1 à S12 avec une amélioration  $\geq 2$  points par rapport à l'inclusion : 83,2 % et 80,5 % avec l'ixekizumab versus 36,0 % et 41,6 % avec l'etanercept, respectivement, dans les études UNCOVER 2 et 3 ( $p < 0,001$ ) ;
- réponse PASI 75 à S12 : 89,7 % et 87,3 % avec l'ixekizumab versus 41,6 % et 53,4 % avec l'etanercept, respectivement, dans les études UNCOVER 2 et 3 ( $p < 0,001$ ).

Dans l'étude ReSURFACE 2, randomisée, en double-aveugle, versus placebo, réalisée chez des adultes atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique ou par photothérapie, **le tildrakizumab (ILUMETRI) a été supérieur à l'etanercept** en termes de :

- tildrakizumab 200 mg :
  - réponse PASI 75 à S12 (65,6 % versus 48,2 %,  $p < 0,001$ ) et à S28 (72,6 % versus 53,6 %,  $p < 0,001$ )
  - réponse PGA 0 ou 1 à S12 avec une réduction  $\geq 2$  points par rapport à l'inclusion (59,2 % versus 47,6 %,  $p = 0,003$ ) et à S28 (69,2 % versus 45,3 %,  $p < 0,001$ ) ;
- tildrakizumab 100 mg :
  - réponse PASI 75 à S12 (61,2 % versus 48,2 %,  $p < 0,001$ ).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence en faveur du tildrakizumab 100 mg versus etanercept sur la réponse PGA = 0 ou 1 avec une réduction  $\geq 2$  points à S12 par rapport à l'inclusion.

La dose usuelle recommandée d'ILUMETRI est de 100 mg. Toutefois, chez certains patients (par exemple une charge de morbidité élevée, un poids corporel  $\geq 90$  kg), la dose de 200 mg d'ILUMETRI peut apporter une plus grande efficacité.

### Tolérance :

La tolérance de l'etanercept a été évaluée dans différents registres nord-américains et européens. Ceux-ci n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

Dans l'ensemble, l'incidence des événements indésirables a été faible, excepté pour les infections (4,8 % et 1,45 pour 100 patients-années dans les registres nord-américains OBERVER-5<sup>16</sup> et PSOLAR<sup>20</sup>).

Dans le registre OBERVER-5, l'incidence des cancers non-mélanomes a été 3,6 % et celle des lymphomes de 0,1 %.

### **8.6.1.3 Etanercept - Discussion**

ENBREL (etanercept) est actuellement remboursable dans les formes les plus sévères du psoriasis en plaques définies par :

- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;
- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Dans la cohorte PSOBIOTEQ, la quasi-totalité (92,1 %) des patients chez lesquels un traitement par etanercept a été instauré avait un psoriasis en plaques conformément à l'indication de l'AMM et à l'indication remboursable.

En termes de sévérité des lésions, les scores PASI, PGA et DLQI à l'inclusion traduisaient une forme modérée à sévère pour la majorité des patients.

Toutefois, d'autres critères de sévérité étaient respectés. En effet, 96 % des patients étaient en cours d'aggravation de leur psoriasis et les patients avaient eu des traitements précédents par photothérapie (74,6 %) et traitements systémiques conventionnels (72,6 % et 10 % en avaient reçu deux) pour lesquels ils étaient en échec. Par conséquent, une majorité de patients devaient être en échec d'au moins 2 traitements parmi la photothérapie et les traitements systémiques conventionnels. Par ailleurs, la surface corporelle atteinte était étendue comme en témoigne les localisations multiples, les plus fréquentes étant le tronc, les membres supérieurs et inférieurs et le cuir chevelu.

Concernant le respect de la posologie de l'AMM, la quasi-totalité des patients (99,2 %) a eu une prescription initiale en accord avec les préconisations du RCP d'ENBREL (etanercept).

L'indication d'ENBREL (etanercept) ne prévoit pas son utilisation en association au méthotrexate ou un autre traitement conventionnel systémique. Dans la majorité des cas (plus de 90 %), l'etanercept a été prescrit seul. Aucune co-prescription avec la ciclosporine n'a été rapportée.

Conformément au RCP, 82,6 % des patients étaient vaccinés pour le BCG.

En termes d'efficacité, les résultats doivent être interprétés avec prudence car ils portent sur la seule population des patients encore en cours de traitement à 36 mois. Ces analyses comportent donc un biais d'attrition car le nombre de patients encore sous traitement à 36 mois représente une faible proportion de l'effectif initial (17 ou 22 % en fonction du type d'analyse) et un biais de sélection car cette méthode a tendance à sélectionner des patients chez qui le traitement est efficace et qui n'ont pas arrêté le traitement pour cause d'intolérance. Effectivement, dans cette population particulière, les réponses cliniques observées en termes de score PASI et de score PGA étaient importantes après les 6 premiers mois de traitement : 81,1 % de répondeurs PASI 75, 45,9 % de répondeurs PASI 90, 77,1 % de répondeurs PGA = 0 ou 1. Ces valeurs paraissent plus importantes que celles obtenues dans les études cliniques ayant évalué l'etanercept (50 à 60 % de répondeurs PASI 75 et 50 % de répondeurs PGA = 0 ou 1 à 6 mois), toutefois, d'une part, comme précisé plus haut l'efficacité est certainement surestimée compte tenu des biais de sélection et d'attrition et d'autre part, les patients des études cliniques avaient un psoriasis plus sévère (score PASI de 17,8 à 19,5 en fonction des études).

Il a été observé un maintien de l'efficacité de l'etanercept jusqu'à 36 mois, toutefois, elle paraît diminuée au cours du temps dans l'analyse chez les patients encore sous traitement à 36 mois et qui ont un score à 36 mois (53,7 % de répondeurs PASI 75, 26,8 % de répondeurs PASI 90 et 58,8 % de répondeurs PGA = 0 ou 1). **Il convient de noter que 66 % des patients ont arrêté**



**leur traitement avant la visite des 36 mois** parmi lesquels 13,4 % l'avaient arrêté car ils avaient obtenu le blanchiment des lésions et 67,7 % pour manque d'efficacité, ce qui indique un phénomène d'échappement thérapeutique important, comme observé avec l'ensemble des médicaments du psoriasis, et la nécessité de substituer l'etanercept par un autre traitement biologique. Dans les faits, parmi les patients ayant arrêté leur traitement prématurément, l'etanercept a été substitué par un autre médicament biologique dans 77,5 % des cas.

Conjointement à la diminution des scores de sévérité, il a été observé une amélioration de la qualité de vie évaluée par le score DLQI avec une diminution du score par rapport à l'inclusion de 8,7 points après 6 mois de traitement qui s'est maintenue (réduction de 9,2 points) chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 36 mois. Par ailleurs, un pourcentage important de patients a eu une réduction cliniquement pertinente du score DLQI  $\geq$  5 points qui s'est maintenue dans le temps (64,5 % à 6 mois et 74,1 % à 36 mois).

De même, les patients qui ont répondu au questionnaire après 6 mois de traitement ont été plutôt satisfaits de leur traitement, compte tenu leurs activités quotidiennes et la gêne globale liée à leur psoriasis, pour près de 90 % d'entre eux. Ce niveau de satisfaction s'étant maintenu chez 85 % des patients à 36 mois. Le nombre de patients ayant répondu au questionnaire est toutefois très faible.

Toutefois, comme précédemment, on dispose des données à 36 mois pour un petit effectif, représentant seulement 10 à 15 % de la population ayant instauré un traitement par etanercept, ce qui nécessite d'interpréter avec prudence ces résultats qui surestiment très certainement les effets du traitement en raison des biais de sélection (sélection de patients répondeurs et supportant bien le traitement) et d'attrition.

La Commission s'était interrogée sur le risque de rebond après l'arrêt du traitement. Au cours des 36 mois du suivi, seul un patient parmi les 242 traités a eu un effet de rebond à l'arrêt du traitement.

Concernant la tolérance de l'etanercept dans l'étude PSOBIOTEQ, aucun nouvel événement indésirable lié au traitement n'a été mis en évidence au cours des 36 mois de suivi.

Il convient de noter que le rapport fourni ne détaille pas les événements non graves. Ces données, non comparatives versus des patients psoriasiques non traités, ne permettent pas de tirer de conclusions sur une augmentation ou non de la fréquence par rapport à des patients non traités, d'autant plus que les patients psoriasiques, en l'absence de traitement, ont un risque plus élevé de développer des tumeurs cancéreuses. Par ailleurs, pour la plupart des patients le recul sur le suivi est très inférieur à 36 mois puisque 66 % des patients ont arrêté leur traitement avant 36 mois avec une durée moyenne de traitement de 11,4 mois et une durée médiane de 7,6 mois. En outre, pour 77,5 % de ces patients (soit 51 % de l'effectif total), l'etanercept a été substitué par un autre médicament biologique. Par conséquent, il est difficile de pouvoir attribuer la survenue d'un cancer au médicament biologique étudié. On ne dispose pas des données analysant le lien de causalité entre la survenue des événements indésirables et le traitement étudié. On ne dispose pas non plus des données spécifiques concernant les patients qui ont poursuivi leur traitement jusqu'à 36 mois.

Les nouvelles données cliniques comparatives disponibles ont montré la supériorité par rapport à l'etanercept de quatre traitements biologiques non-anti-TNF, à savoir l'anti-IL12/23 ustekinumab, les anti-IL17 sécukinumab (COSENTYX) et ixekizumab (TALTZ) et l'anti-IL23 tildrakizumab (ILUMETRI) chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. La différence observée a été modérée comparativement à l'ustekinumab et les différences versus les anti-interleukines plus récents ont été plus importantes.

Concernant la tolérance, le registre nord-américain OBERVER-5<sup>16</sup> n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance après un suivi de 5 ans de patients traités par etanercept pour un psoriasis en plaques.

Les données actualisées de pharmacovigilance ont conduit à retenir la maladie inflammatoire de l'intestin comme risque identifié mais non important. Le RCP devrait être mis à jour en conséquence.

## 8.6.2 REMICADE (influximab)

### 8.6.2.1 Influximab - Résumé des données de l'étude PSOBIOTEQ

#### ► Profil des patients à l'instauration du traitement et histoire de la maladie

Au total, 48 patients avec un psoriasis ont été inclus entre le 11/07/2012 et le 31/12/2015 dans la cohorte prospective PSOBIOTEQ pour l'instauration d'un traitement par REMICADE (influximab) parmi lesquels 44 ont effectivement reçu le traitement. Les patients étaient des adultes avec une moyenne d'âge à l'inclusion de 49,5 ans, majoritairement des hommes (56,2 %). La majorité des patients était en surpoids (22,2 %) ou obèses (51,1 %).

A l'inclusion, les patients avaient principalement un psoriasis en plaques (85,4 %) et dans une moindre mesure un psoriasis en gouttes (25 %) ou une érythrodermie (16,7 %) (un patient pouvait avoir plusieurs formes simultanément).

Les localisations les plus fréquentes étaient le tronc (70,8 %), les membres supérieurs (68,8 %), les membres inférieurs (79,2 %) et le cuir chevelu (72,9 %). Les autres localisations fréquentes étaient la paume (39,6 %), les ongles (37,5 %), le visage (29,2 %), la plante (29,2 %), l'aîne (25 %), les aisselles (27,1 %).

Leur psoriasis évoluait depuis environ 18 ans en moyenne et il était en cours d'aggravation chez 93,3 % des patients.

D'après le score PGA, la maladie était moyennement sévère (score 3) chez 34,3 % des patients, sévère (score 4) chez 31,4 % et très sévère (score 5) chez 17,1 %. La moyenne du score PASI, mesuré uniquement chez les patients avec un psoriasis en plaques, était de 14,2 ( $\pm$  8,6).

Les patients avaient un score DLQI moyen de 13,9 ( $\pm$  8,2) traduisant un impact globalement important de la maladie sur leur qualité de vie avec un impact important (score de 11 à 20) pour 35,3 % des patients et extrêmement important (score de 21 à 31) pour 26,5 % des patients. On note un score non négligeable de patients qui avaient un impact modéré (score de 6 à 10) sur leur qualité de vie (20,6 %).

#### ► Antécédents de traitement

##### Photothérapie :

À l'inclusion, 64,6 % patients avaient été précédemment traités par photothérapie (UVB ou puvathérapie). Pour une grande majorité des patients pour lesquels le motif d'arrêt était renseigné (n = 19 sur 31 patients traités) l'arrêt du traitement par photothérapie était motivé par un manque d'efficacité (84,2 %) ou une mauvaise tolérance (21,1 %).

##### Traitements systémiques conventionnels :

Les patients avaient reçu pour la plupart (87,5 %) au moins un traitement systémique conventionnel et 10,0 % en avaient reçu deux. Il s'agissait essentiellement de méthotrexate (85,5 %), la ciclosporine ayant été prescrite chez seulement 14,6 % des patients.

Dans le cas du méthotrexate, la raison principale de l'arrêt du traitement par méthotrexate était un manque d'efficacité (68,3 %) ou une intolérance (39 %). Chez les patients n'ayant pas eu recours au méthotrexate (n = 6), le non-recours à ce traitement était motivé dans la moitié cas par une contre-indication ou une non-indication.

De même pour la ciclosporine, l'arrêt du traitement était consécutif principalement à un manque d'efficacité (4/7, 66,7 %). Aucune donnée n'est disponible concernant le non-recours à la ciclosporine.

##### Traitements biologiques :

Un effectif de 20/48 (41,7 %) des patients avait été précédemment traité par médicament biologique, parmi lesquels 6/48 (12,5 %) avaient reçu un seul médicament biologique, 6/48 (12,5 %) en avaient reçu deux et 8/48 (16,7 %) en avaient reçu 3 ou plus.

### ► Modalités de prescription de REMICADE (infiximab) à l'instauration et au cours du suivi

En ce qui concerne la posologie, moins de la moitié des patients (11/24, 44 %) a eu une prescription initiale de REMICADE (infiximab) en accord avec les préconisations du RCP. Au cours du suivi le ce pourcentage a été de 50 à 60 %.

Une co-prescription avec le méthotrexate a été rapportée pour un patient à l'instauration et jusqu'à 3/10 (30 %) et 2/7 (29 %) patients au cours du suivi. Aucune prescription n'a été rapportée avec la ciclosporine.

Le pourcentage de patients vaccinés pour le BCG était de 62,5 %.

### ► Maintien du traitement au cours du suivi

Sur les 44 patients ayant débuté le traitement par infiximab, 34 patients (77,2 %) ont arrêté leur traitement avant la visite des 36 mois. Dans des cas l'arrêt du traitement a été lié à un manque d'efficacité (38,2 %) ou une mauvaise tolérance (13/34, 38,5 %). Dans 19,5 % (4/34) des cas il s'agissait du souhait du patient, dans 9,5 % (2/34) des cas d'une contre-indication et dans 9,5 % (2/34) des cas du blanchiment des lésions. Dans la majorité des cas (73,5 %), l'infiximab a été substitué par un autre traitement biologique.

La durée moyenne de traitement a été de 15,7 ( $\pm$  11,6) mois. Chez les patients ayant arrêté prématurément le traitement, la durée moyenne de traitement a été de 11,9 ( $\pm$  8,4) mois.

### ► Efficacité au cours du suivi (36 mois)

#### **Score PASI :**

Le score PASI moyen à l'instauration du traitement dans l'ensemble de la population traitée par infiximab était de 14,2 ( $\pm$  8,6).

Dans une analyse chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant eu au moins un score au cours du suivi (n = 6), le score initial de 9,1 ( $\pm$  8,6) a diminué progressivement avec un score de 1,9 ( $\pm$  1,8) à 6 mois et de 0,6 ( $\pm$  0,8) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 5) et à 36 mois (n = 5) :

- le **score PASI moyen** a diminué en moyenne de 7,2 ( $\pm$  6,5) points à 6 mois et de 8,5 ( $\pm$  5,4) à 36 mois.
- **PASI 75** : 3/5 patients à 6 mois et 5/5 patients à 36 mois,
- **PASI 90** : 2/5 patients à 6 mois et 5/5 patients à 36 mois.

#### **Score PGA :**

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant eu au moins un score au cours du suivi (n = 7), le score PGA moyen initial de 3,2 ( $\pm$  0,8) a diminué en restant stable entre 6 et 36 mois : avec des scores de 1,1 ( $\pm$  0,8) à 6 mois et 1,5 ( $\pm$  1) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 4) et chez ceux ayant un score à 36 mois (n = 4) :

- le score **PGA moyen** a diminué en moyenne de 2,5 ( $\pm$  2,1) à 6 mois et de 2,0 ( $\pm$  0,9) à 36 mois,
- **PGA = 0 ou 1** : 2/3 patients à 6 mois et 3/3 patients à 36 mois,
- **PGA = 0** : 2/4 patients à 6 mois et 1/4 patients à 36 mois.

### ► Qualité de vie au cours du suivi (36 mois)

#### **Score DLQI**

Le score DLQI moyen à l'instauration du traitement dans l'ensemble de la population traitée par infiximab était de 13,9 ( $\pm$  8,2).

Dans l'analyse portant sur les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant au moins un score au cours du suivi (n = 7), le score DLQI initial de 15,6 ( $\pm$  10,0) a diminué en restant globalement stable entre 6 et 36 mois avec des scores de 2,0 ( $\pm$  2,8) à 6 mois et 3,3 ( $\pm$  3,7) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 5) et chez ceux ayant un score à 36 mois (n = 4) :

- le score **DLQI moyen** a diminué en moyenne de 13,6 ( $\pm$  9,1) points à 6 mois, cette valeur restant stable jusqu'à 24 mois puis diminuant à 36 mois avec une variation du score de 9,9 ( $\pm$  5,5) à 36 mois,
- **DLQI = 0** : 1/5 patients à 6 mois et 0/5 patients à 36 mois,
- **diminution du score DLQI  $\geq$  5** : 4/5 patients à 6 mois et 3/5 patients à 36 mois.

### **Questionnaire patient**

Après 6 mois de traitement, les patients ont été plutôt satisfaits de leur traitement (3/5, 60 %) considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale liée à leur psoriasis.

Après 36 mois de traitement, les patients étaient toujours satisfaits de leur traitement pour 4/5 patients (80 %) et ont jugés acceptable de rester dans leur état (4/5, 80 %).

#### **► Effet rebond**

Parmi les 44 patients ayant débuté un traitement par infliximab, seul un patient a eu un effet de rebond compte tenu d'un score PASI  $\geq$  150 % par rapport au score à la visite d'inclusion.

#### **► Tolérance à 36 mois**

Dans la population des patients chez lesquels un traitement par infliximab a été instauré (n = 44), le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 59,1 %. Les EI ont été suspectés liés au traitement chez 50 % des patients.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 22,7 % et les EI graves ont été suspectés liés au traitement chez 13,6 % des patients.

Les principales classes d'organes concernées par les EI ont été :

- **Troubles généraux et anomalies au site d'injection** :
  - 22,7 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 20,5 % dont 2 cas graves (inefficacité médicamenteuse et effet paradoxal du médicament),
- **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** :
  - 18,2 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 18,2 % dont 2 cas graves (psoriasis et psoriasis pustuleux),
- **Infections** :
  - 11,4 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 9,1 % dont 2 cas graves (érysipèle et infection de l'oreille),
- **Affections hépatobiliaires** :
  - 9,1 %
  - EI suspectés liés au traitement : 4,5 % dont 1 cas grave d'hépatite.
- **Affections du système nerveux** :
  - 9,1 %
  - EI suspectés liés au traitement : 4,5 % (aucun cas grave).

A noter également, un cas de pneumonie interstitielle diffuse suspecté lié au traitement.

### **8.6.2.2 Infliximab - Résumé des autres données d'efficacité et de tolérance**

#### **Efficacité**

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique. La Commission n'a pas examiné d'étude de phase III ayant comparé l'infliximab à d'autres médicaments systémiques du psoriasis en plaques.

#### **Tolérance**

Aucune étude de tolérance n'a été fournie. Les données actualisées de pharmacovigilance n'ont pas conduit à la mise en évidence d'un nouveau signal de tolérance. De nombreux risques importants identifiés et potentiels ont été retirés du PGR. Les risques importants identifiés dans la version actualisée du PGR restent les infections graves, notamment après vaccination par BCG, les atteintes démyélinisantes et les cancers. Parmi les risques potentiels importants

précédemment listés, seules les carcinomes/dysplasies colique ont été maintenue en précisant qu'il s'agit de RCH en population pédiatrique.

### **8.6.2.3 Infiximab - Discussion**

REMICADE (infiximab) est actuellement remboursable dans les formes les plus sévères du psoriasis en plaques définies par les patients ayant un « psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine ».

Cette spécialité administrée par perfusion étant inscrite uniquement sur la liste Collectivités (avis du 26 avril 2006), elle n'a jamais été réévaluée par la Commission de la transparence dans l'indication du psoriasis en plaques contrairement à ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) pour lesquels ce libellé avait été reprécisé de la façon suivante pour mieux définir les formes les plus sévères pouvant justifier d'un traitement par médicament biologique :

« Adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;
- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. »

Ce nouveau libellé introduit donc les notions de surface étendue des lésions et/ou le retentissement psychosocial important comme critères de gravité en complément de l'échec à au moins deux traitements systémiques conventionnels. Les résultats de l'étude PSOTBIOTEQ apportent en particulier des informations sur ces critères de gravité.

Très peu de patients ont été inclus dans la cohorte infiximab (48 patients), ce qui peut s'expliquer par le mode d'administration par perfusion nécessitant une hospitalisation de jour, bien que ce traitement permette une administration plus espacée, toutes les 8 semaines en traitement d'entretien.

Une très grande majorité des patients (85,4 %) avait un psoriasis en plaques conformément à l'indication de l'AMM et à l'indication remboursable.

En termes de sévérité des lésions, les scores PASI, PGA et DLQI à l'inclusion traduisaient une forme modérée à sévère pour la majorité des patients.

Toutefois, d'autres critères de sévérité étaient respectés. En effet, 93,3 % des patients étaient en cours d'aggravation de leur psoriasis et les patients avaient eu des traitements précédents par photothérapie (64,6 %) et traitements systémiques conventionnels (87,5 % et 10 % en avaient reçu deux) pour lesquels ils étaient en échec. Par conséquent, une majorité de patients devaient être en échec d'au moins 2 traitements parmi la photothérapie et les traitements systémiques conventionnels. Par ailleurs, la surface corporelle atteinte était étendue comme en témoigne les localisations multiples, les plus fréquentes étant le tronc, les membres supérieurs et inférieurs et le cuir chevelu.

Concernant le respect de la posologie de l'AMM, elle été respectée à l'instauration que par 44 % des patients et par 50 à 60 % des patients au cours du suivi.

L'AMM de REMICADE (infiximab) ne prévoit pas son utilisation en association au méthotrexate ou un autre traitement conventionnel systémique. Une co-prescription par méthotrexate a été rapportée pour 1 patient à l'instauration et pour un maximum de 3/10 et 2/7 patients au cours du suivi. Aucune co-prescription avec la ciclosporine n'a été rapportée.

Seuls 2/3 (62,5 %) des patients étaient vaccinés pour le BCG conformément au RCP.

**La majorité des patients (77 %) ont arrêté leur traitement avant la visite des 36 mois** parmi lesquels 38,2 % l'ont arrêté pour manque d'efficacité et 38,2 % pour mauvaise tolérance, ce qui indique un phénomène d'échappement thérapeutique important, comme observé avec l'ensemble des médicaments du psoriasis, et une mauvaise tolérance qui conduisent à substituer l'infiximab

par un autre traitement biologique. Parmi les patients ayant arrêté leur traitement prématurément, l'infliximab a été substitué par un autre médicament biologique dans 73,5 % des cas.

Les résultats en termes d'efficacité et de qualité de vie ne sont pas exploitables dans la mesure où ils portent sur les seuls patients encore sous traitement à 36 mois soit 4 à 7 patients en fonction des analyses.

Concernant le risque de rebond après l'arrêt du traitement, au cours des 36 mois du suivi, seul un patient parmi les 44 traités a eu un effet de rebond à l'arrêt du traitement.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence dans la cohorte infliximab dans l'étude PSOBIOTEQ.

Il convient de noter que le rapport fourni ne détaille pas les événements non graves. Par ailleurs, pour la plupart des patients le recul sur le suivi est très inférieur à 36 mois puisque 77 % des patients ont arrêté leur traitement avant 36 mois avec une durée moyenne de traitement de 11,9 mois et une durée médiane de 10,3 mois. En outre, pour 73,5 % de ces patients (soit 57 % de l'effectif total), l'infliximab a été substitué par un autre médicament biologique. Par conséquent, il est difficile de pouvoir attribuer la survenue d'un cancer au médicament biologique étudié. On ne dispose pas de données analysant le lien de causalité entre la survenue des événements indésirables et le traitement étudié. On ne dispose pas non plus des données spécifiques concernant les patients qui ont poursuivi leur traitement jusqu'à 36 mois.

Aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité et/ou de tolérance n'a été fournie. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. De nombreux risques importants identifiés et potentiels ont été retirés du PGR dans la dernière version du PGR (version 19.2 du 3 juillet 2019). Les risques importants identifiés dans la version actualisée du PGR restent les infections graves, notamment après vaccination par BCG, les atteintes démyélinisantes et les cancers. Parmi les risques potentiels importants précédemment listés, seuls les carcinomes/dysplasies coliques ont été maintenus en précisant qu'ils ont été identifiés lors d'une utilisation dans la RCH en population pédiatrique.

### **8.6.3 HUMIRA (adalimumab)**

#### **8.6.3.1 Adalimumab - Résumé des données de l'étude PSOBIOTEQ**

##### **► Profil des patients à l'instauration du traitement et histoire de la maladie**

Au total, 395 patients avec un psoriasis ont été inclus entre le 11/07/2012 et le 31/12/2015 dans la cohorte prospective PSOBIOTEQ pour l'instauration d'un traitement par HUMIRA (adalimumab) parmi lesquels 364 ont effectivement reçu le traitement. Les patients étaient des adultes avec une moyenne d'âge à l'inclusion de 46,2 ans, majoritairement des hommes (62,8 %). La majorité des patients était en surpoids (32,3 %) ou obèses (28,7 %).

A l'inclusion, les patients avaient principalement un psoriasis en plaques (93,5 %) et dans une moindre mesure un psoriasis en gouttes (15,3 %) (un patient pouvait avoir plusieurs formes simultanément).

Les localisations les plus fréquentes étaient le tronc (79,3 %), les membres supérieurs (81,1 %), les membres inférieurs (88 %) et le cuir chevelu (70,5 %). Les autres localisations fréquentes étaient les ongles (34,6 %), le visage (31,4 %), et le pli inter-fessier et/ou la marge anale (25,5 %).

Leur psoriasis évoluait depuis environ 19 ans en moyenne et il était en cours d'aggravation chez 97,5 % des patients.

D'après le score PGA, la maladie était majoritairement moyennement sévère (score 3), chez 42,8 % des patients, ou sévère (score 4), chez 39,5 % des patients. Les formes très sévères (score 5) représentaient 3 % de l'effectif. La moyenne du score PASI, mesuré uniquement chez les patients avec un psoriasis en plaques, était de 14,6 ( $\pm$  8,7).

Les patients avaient un score DLQI moyen de 11,6 ( $\pm$  7,5) traduisant un impact globalement important de la maladie sur leur qualité de vie avec un impact important (score de 11 à 20) pour 23,7 % des patients et extrêmement important (score de 21 à 30) pour 35,0 % des patients. On note un score non négligeable de patients qui avaient un faible impact (score de 2 à 5) sur leur qualité de vie (20,7 %).

### ► **Antécédents de traitement**

#### Photothérapie :

À l'inclusion, 69,9 % patients avaient été précédemment traités par photothérapie (UVB ou puvathérapie). Pour une grande majorité des patients pour lesquels le motif d'arrêt était renseigné (n = 139), l'arrêt du traitement par photothérapie était motivé par un manque d'efficacité (89,9 %). Dans 14,4 % des cas, il s'agissait d'une intolérance.

#### Traitements systémiques conventionnels :

Les patients avaient reçu pour la plupart (88,6 %) au moins un traitement systémique conventionnel et 13,2 % en avaient reçu deux. Il s'agissait essentiellement de méthotrexate (82,3 %), la ciclosporine ayant été prescrite chez 19,5 % des patients.

Dans le cas du méthotrexate, la raison principale de l'arrêt du traitement par méthotrexate était un manque d'efficacité (64,7 %) ou une intolérance (39,5 %). Chez les patients n'ayant pas eu recours au méthotrexate (n = 70), le non-recours à ce traitement était motivé dans 80 % des cas par une contre-indication ou une non-indication et dans 20 % des cas pour une raison non médicale.

De même pour la ciclosporine, l'arrêt du traitement était consécutif principalement à un manque d'efficacité (56,2 %) et une mauvaise tolérance (25 %). Les données concernant le non-recours à la ciclosporine ne sont pas exploitables (91,5 % des données manquantes).

#### Traitements biologiques :

Seulement 66/364 (16,7 %) patients avaient été précédemment traités par médicament biologique, parmi lesquels 60/364 (15,2 %) avaient reçu un seul médicament biologique, 6/364 (1,5 %) en avaient reçu deux.

### ► **Modalités de prescription d'HUMIRA (adalimumab) à l'instauration et au cours du suivi**

En ce qui concerne la posologie, 64,8 % des patients ont eu une prescription initiale respectant la posologie de l'AMM d'une dose d'attaque de 80 mg puis de 40 mg/2 semaines.

À l'instauration, une co-prescription avec le méthotrexate a été rapportée pour 3,3 % des patients et une seule co-prescription avec la ciclosporine a été rapportée (0,3 %).

À 6 mois, 65 % des patients ont eu une prescription de 40 mg/2 semaines et 31,4 % une prescription d'une dose de 40 mg/semaine ou de 80 mg/2 semaines, schémas posologiques conformes au RCP. Ces proportions sont restées globalement stables au cours du temps pour la dose 40 mg/2 semaines. Pour les patients qui ont nécessité une augmentation de dose selon les schémas 40 mg/semaine ou 80 mg/2 semaines, leur pourcentage a légèrement diminué au cours du temps passant de 31,4 % à 23 %.

### ► **Maintien du traitement au cours du suivi**

Sur les 364 patients ayant débuté le traitement par adalimumab, 202 patients (55,5 %) ont arrêté leur traitement avant la visite des 36 mois. Dans 61,9 % des cas, l'arrêt du traitement a été lié à un manque d'efficacité, dans 20 % des cas au souhait du patient et dans 17,4 % à une contre-indication et 6,5 % des cas au blanchiment des lésions. L'arrêt pour mauvaise tolérance n'a représenté que 1,3 % des cas. Dans la majorité des cas (70,3 %), l'adalimumab a été substitué par un autre traitement biologique.

Pour l'ensemble des patients, la durée moyenne de traitement a été de 24,3 ( $\pm$  13,0) mois. Chez les patients ayant arrêté prématurément le traitement, la durée moyenne de traitement a été de 14,2 ( $\pm$  10,0) mois.

## ► Efficacité au cours du suivi (36 mois)

### Score PASI :

Le score PASI moyen à l'instauration du traitement dans l'ensemble de la population traitée par adalimumab était de 14,6 ( $\pm$  8,7).

Dans une analyse portant sur les patients encore sous traitement et ayant au moins un score rapporté au cours du suivi (n = 99) :

- le score PASI moyen est passé de 13,3 ( $\pm$  8,3) à l'instauration du traitement à 1,4 ( $\pm$  2,4) à 6 mois et est resté stable jusqu'à 36 mois avec une valeur 1,5 ( $\pm$  2,0) à ce terme,
- le pourcentage de réponses **PASI 75** a augmenté progressivement de 37,5 % à 6 mois à 95,5 % à 36 mois,
- le pourcentage de réponses **PASI 90** a progressé de 30,0 % à 6 mois à 89,6 % à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 69) et à 36 mois (n = 78) :

- le **score PASI moyen** a diminué en moyenne de 11,5 ( $\pm$  8,6) points à 6 mois et de 10,9 ( $\pm$  7,9) à 36 mois.
- le pourcentage de réponses **PASI 75** a été de 78,3 % à 6 mois et de 78,2 % à 36 mois,
- le pourcentage de réponses **PASI 90** a été de 59,4 % à 6 mois et de 59,0 % à 36 mois.

### Score PGA :

On ne dispose pas du score PGA moyen de la population des patients traités par adalimumab à l'instauration du traitement.

Dans l'analyse portant sur les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant au moins un score au cours du suivi (n = 97), le score PGA était de 3,1 ( $\pm$  0,8) à l'instauration et a diminué en restant stable entre 6 et 36 mois : score de 0,6 ( $\pm$  0,7) à 6 mois et de 0,8 ( $\pm$  0,8) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 65) et chez ceux ayant un score à 36 mois (n = 69) :

- le score PGA moyen a diminué en moyenne de 2,4 ( $\pm$  1,2) points à 6 mois et de 2,3 ( $\pm$  1,1) à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant un **PGA = 0 ou 1** a été de 85,2 % à 6 mois et de 65,2 % à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant **PGA = 0** a été de 46,2 % à 6 mois et de 34,8 % à 36 mois.

## ► Qualité de vie au cours du suivi (36 mois)

### Score DLQI

Le score DLQI moyen à l'instauration du traitement dans l'ensemble de la population traitée par adalimumab était de 11,6 ( $\pm$  7,5).

Dans l'analyse portant sur les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant au moins un score au cours du suivi (n = 102), le score DLQI était de 11,1 ( $\pm$  7,7) à l'instauration et a diminué en restant stable entre 6 et 36 mois : score de 1,9 ( $\pm$  3,9) à 6 mois et 1,7 ( $\pm$  2,9) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 60) et chez ceux ayant un score à 36 mois (n = 56) :

- le score **DLQI moyen** a diminué en moyenne de 8,5 ( $\pm$  8,3) points à 6 mois, cette diminution restant stable jusqu'à 36 mois avec une variation moyenne de 9,5 ( $\pm$  7,5) points à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant **DLQI = 0** a été de 53,4 % à 6 mois et de 27,8 % à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant une **diminution du score DLQI  $\geq$  5** a été de 61,7 % à 6 mois et de 69,6 % à 36 mois.

### Questionnaire patient

Après 6 mois de traitement, les patients ont été plutôt satisfaits de leur traitement (94 %) considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale. Les patients s'étant sentis mieux (78,8 %) ont reconnu une amélioration importante de leur état (45/52, 86,5 %) et 95,5 % (64/67) des patients ont jugé acceptable de rester dans leur état.



Après 36 mois de traitement, les patients étaient toujours satisfaits de leur traitement pour une grande majorité (61/63, 96,8 %) et 95,2 % (60/63) ont jugé acceptable de rester dans leur état. Environ 26 % des patients (16/62) ont observé une amélioration par rapport à la visite des 24 mois, considérant cette amélioration importante pour 43,8 % (7/16) et modérément importante pour 35,5 % (6/16).

#### ► Effet rebond

Parmi les 364 patients ayant débuté un traitement par adalimumab, seul un patient a eu un effet de rebond.

#### ► Tolérance à 36 mois

Dans la population des patients chez lesquels un traitement par adalimumab a été instauré (n = 364), le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 51,9 %. Les EI ont été suspectés liés au traitement chez 48,9 % des patients.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 13,7 % et les EI graves ont été suspectés liés au traitement chez 6,6 % des patients. Aucun EI grave suspecté lié au traitement n'est survenu chez plus d'un patient excepté la fièvre survenue chez 4 patients et 3 cas d'efficacité insuffisante.

Les principales classes d'organes concernées par les EI ont été :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  - 22,8 % des patients
  - EI suspectés liés au traitement : 22,5 %
- Troubles généraux et anomalies au site d'injection :
  - 19,8 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 18,7 % dont 9 cas graves (2,5 %) : fièvre (n = 4), effet médicamenteux incomplet (n = 3), réponse thérapeutique raccourcie (n = 1), douleur thoracique non cardiaque (n = 1), granulome (n = 1), hyperthermie (n = 1),
- Infections :
  - 11,8 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 11,3 % dont un 9 cas graves (2,5 %) : abcès hépatique (n = 1), angine (n = 1), arthrite septique (n = 1), bronchite (n = 1), colite à *Clostridium difficile* (n = 1), endocardite staphylococcique (n = 1), infection à *Pseudomonas* (n = 1), infection de la paupière (n = 1), pneumonie (n = 1), tuberculose (n = 1),

A noter également parmi les EI graves suspectés liés au traitement, 4 cas d'affections respiratoires (dyspnée d'effort/toux/masse pulmonaire/trouble pulmonaire, hémoptysie/obstruction bronchique/pneumothorax, trouble pulmonaire/toux, toux) et 2 cas de tumeurs (carcinome épidermoïde cutané mélanome malin in situ).

### 8.6.3.2 Adalimumab - Résumé des autres données d'efficacité et de tolérance

#### Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique, cependant, l'adalimumab a été comparé à des médicaments biologiques lors du développement clinique de ces derniers. Ces études ont été examinées par la Commission et décrites dans les avis relatifs à ces médicaments.

Dans les études VOYAGE 1 et 2, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, le guselkumab (TREMIFYA) a été supérieur à l'adalimumab à la semaine 16, en termes de :

- **réponse IGA = 0 ou 1** : 85,1 % et 84,1 % avec le guselkumab versus 65,9 % et 67,7 % avec l'adalimumab (p < 0,001)
- **réponse PASI 90** : 73,3 % et 70,0 % avec l'ixekizumab versus 49,7 % et 46,8 % avec l'adalimumab (p < 0,001)
- **réponse PASI 75** : 91,2 % et 86,3 % avec l'ixekizumab versus 73,1 % et 68,5 % avec l'adalimumab (p < 0,001)

Dans l'étude IMMvent, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, le risankizumab (SYRIZI) a été supérieur à l'adalimumab à la semaine 16, en termes de :

- **réponse PASI 90** : 72,4 % versus 47,7 % ( $p < 0,001$ )
- **réponses sPGA (0 ou 1)** : 83,7 % versus 60,2 % ( $p < 0,001$ ),  
réponse PASI 100 : 39,9 % versus 23,0 % ( $p < 0,001$ ).

### Tolérance

Une méta-analyse (Burnster et al, 2020<sup>24</sup>) a évalué la tolérance à long terme de l'adalimumab chez dans l'ensemble de ses indications. Un total de 77 études a été inclus (29 967 adultes) dont 13 concernaient le psoriasis en plaques. Les EIG d'intérêt comprenaient les infections (y compris les infections opportunistes et la tuberculose), les troubles démyélinisants, le syndrome lupoïde, l'insuffisance cardiaque congestive, l'apparition ou l'aggravation d'un psoriasis, les tumeurs malignes (y compris le lymphome, le cancer cutané non-mélanome et le mélanome) et la sarcoïdose.

Les infections graves ont été l'EIG d'intérêt le plus fréquent dans la population générale avec 3,8 événements pour 100 patients-années (1,8 pour 100 patients-années dans le psoriasis en plaques de l'adulte). Les infections graves les plus souvent rapportées dans la population générale ont été la pneumonie (0,6 pour 100 patients-année) et la cellulite (0,2 pour 100 patients-année), de même que dans la population atteinte de psoriasis en plaques (0,3 pour 100 patients-année pour ces deux infections graves).

Un risque significatif de lymphomes (basé sur 44 événements) chez les patients traités par adalimumab par rapport à ce qui est attendu dans la population générale a été mis en évidence pour toutes les indications, sauf pour la polyarthrite rhumatoïde où le taux d'incidence standardisé (TIS, rapport entre le nombre de tumeurs malignes observé et le nombre attendu) était supérieur à 1 (TIS = 2,97, IC<sub>95%</sub> = [2,05 ; 4,17]).

Concernant, les cancers cutanés non-mélanome (basé sur 280 événements), le risque était plus important pour l'ensemble des indications, excepté :

- la polyarthrite rhumatoïde : TIS = 1,34, IC<sub>95%</sub> = [1,15 ; 1,55],
- le psoriasis : TIS = 1,54, IC<sub>95%</sub> = [1,09 ; 2,11] et
- la maladie de Crohn : TIS = 2,12, IC<sub>95%</sub> = [1,31 ; 3,24].

Le risque de mortalité n'a pas été plus élevé chez les patients traités par adalimumab.

Les données actualisées de pharmacovigilance n'ont pas conduit à la mise en évidence d'un nouveau signal de tolérance.

Concernant le PGR, de nombreux risques et informations manquantes ont été retirés dans la dernière version (version 14 .3 du 31 décembre 2017). Les risques importants identifiés maintenus sont notamment les infections graves, la tuberculose et le développement de cancers. Les risques importants potentiels comportent la leuco-encéphalopathie multifocale progressive, le syndrome de leuco-encéphalopathie multifocale réversible, l'adénocarcinome du côlon chez des patients atteints de colite ulcéreuse.

### **8.6.3.3 Adalimumab - Discussion**

HUMIRA (adalimumab) est actuellement remboursable dans les formes les plus sévères du psoriasis en plaques définies par :

- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;
- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

La quasi-totalité (91,9 %) des patients chez lesquels un traitement par adalimumab a été instauré avait un psoriasis en plaques conformément à l'indication de l'AMM et à l'indication remboursable. En termes de sévérité des lésions, les scores PASI, PGA et DLQI à l'inclusion traduisaient une forme modérée à sévère pour la majorité des patients.

Toutefois, d'autres critères de sévérité étaient respectés. En effet, 97,5 % des patients étaient en cours d'aggravation de leur psoriasis et les patients avaient eu des traitements précédents par photothérapie (70 %) et traitements systémiques conventionnels (88,6 % et 13,2 % en avaient reçu

deux) pour lesquels ils étaient en échec. Par conséquent, une majorité de patients devaient être en échec d'au moins 2 traitements parmi la photothérapie et les traitements systémiques conventionnels. Par ailleurs, la surface corporelle atteinte était étendue comme en témoigne les localisations multiples, les plus fréquentes étant le tronc, les membres supérieurs et inférieurs et le cuir chevelu.

Concernant le respect de la posologie de l'AMM, environ 2/3 des patients (64,8 %) a eu une prescription initiale en accord avec les préconisations du RCP d'HUMIRA (adalimumab). Au cours du suivi, la prescription s'est partagée entre les deux schémas posologiques recommandés soit la dose standard de 40 mg/2 semaines soit une augmentation de la dose selon un schéma de 40 mg/semaine ou de 80 mg/2 semaines si l'efficacité était insuffisante avec la dose standard.

L'indication d'HUMIRA (adalimumab) ne prévoit pas son utilisation en association au méthotrexate ou un autre traitement conventionnel systémique. Dans la majorité des cas (environ 95 %), l'adalimumab a été prescrit seul. Aucune co-prescription avec la ciclosporine n'a été rapportée.

Les patients étaient vaccinés pour le BCG (conformément au RCP) dans 72,5 % des cas.

En termes d'efficacité, les résultats doivent être interprétés avec prudence car ils portent sur la seule population des patients encore en cours de traitement à 36 mois. Ces analyses comportent donc un biais d'attrition car le nombre de patients encore sous traitement à 36 mois représente une faible proportion de l'effectif initial (17 à 27 % en fonction du type d'analyse) et un biais de sélection car cette méthode aura tendance à sélectionner des patients chez qui le traitement est efficace et qui n'ont pas arrêté le traitement pour cause d'intolérance. Effectivement, dans cette population particulière, les réponses cliniques observées en termes de score PASI et de score PGA étaient importantes après les 6 premiers mois de traitement : 78,3 % de répondeurs PASI 75, 59,4 % de répondeurs PASI 90, 85,2 % de répondeurs PGA = 0 ou 1. Ces valeurs paraissent similaires à celles obtenues dans les études cliniques ayant évalué l'adalimumab (70 à 80 % de répondeurs PASI 75 et de l'ordre de 60 à 70 % de répondeurs PGA = 0 ou 1 à 6 mois). Toutefois, d'une part, comme précisé plus haut l'efficacité est certainement surestimée compte tenu des biais de sélection et d'attrition et d'autre part, les patients des études cliniques avaient un psoriasis plus sévère (score PASI de 19 points environ).

Il a été observé un maintien de l'efficacité de l'adalimumab jusqu'à 36 mois dans la population restreinte des patients encore sous traitement à 36 mois. Il convient de noter que 13,4 % des patients avaient arrêté leur traitement avant la visite des 36 mois car ils avaient obtenu le blanchiment des lésions et 67,7 % pour manque d'efficacité, ce qui indique un phénomène d'échappement thérapeutique important, comme observé avec l'ensemble des médicaments du psoriasis, et la nécessité de substituer l'etanercept par un autre traitement biologique. Dans les faits, le taux de substitution par un médicament biologique a été de 77,5 %.

Conjointement à la diminution des scores de sévérité, il a été observé une amélioration de la qualité de vie évaluée par le score DLQI avec une diminution du score par rapport à l'inclusion de 8,5 points après 6 mois de traitement qui s'est maintenue (réduction de 9,5 points) chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 36 mois. Par ailleurs, un pourcentage important de patients a eu une réduction cliniquement pertinente du score DLQI  $\geq 5$  points qui s'est maintenue au cours du suivi (61,7 % à 6 mois et 69,6 % à 36 mois).

De même, les patients qui ont répondu au questionnaire après 6 mois de traitement ont été plutôt satisfaits de leur traitement, compte tenu leurs activités quotidiennes et la gêne globale liée à leur psoriasis, pour 94 % d'entre eux, ce niveau de satisfaction s'étant maintenu chez 80 % des patients à 36 mois.

Toutefois, comme précédemment, on dispose des données à 36 mois pour un petit effectif, représentant seulement 17 à 27 % de la population ayant instauré un traitement par adalimumab, ce qui nécessite d'interpréter avec prudence ces résultats qui surestiment très certainement les effets du traitement en raison des biais de sélection (sélection de patients répondeurs et supportant bien le traitement) et d'attrition.

La Commission s'était interrogée sur le risque de rebond après l'arrêt du traitement. Au cours des 36 mois du suivi, seul un patient parmi les 364 traités a eu un effet de rebond à l'arrêt du traitement

Concernant la tolérance, aucun nouvel événement indésirable lié à l'adalimumab n'a été mis en évidence au cours des 36 mois de suivi de la cohorte PSOBIOEQ.

Il convient de noter que le rapport fourni ne détaille pas les événements non graves. Par ailleurs, pour la plupart des patients, le recul sur le suivi est très inférieur à 36 mois puisque 55 % des patients ont arrêté leur traitement avant 36 mois avec une durée moyenne de traitement de 13,5 mois et une durée médiane de 11,6 mois. En outre, pour 70 % des patients qui ont arrêté prématurément le traitement (soit 59 % de l'effectif total), l'adalimumab a été substitué par un autre médicament biologique avant 36 mois. Par conséquent, il est difficile de pouvoir attribuer la survenue d'un cancer au médicament biologique étudié. On ne dispose pas des données analysant le lien de causalité entre la survenue des événements indésirables et le traitement étudié. On ne dispose pas non plus des données spécifiques concernant les patients qui ont poursuivi leur traitement jusqu'à 36 mois.

Les nouvelles données cliniques d'efficacité ont montré la supériorité par rapport à l'adalimumab de deux médicaments biologiques anti-IL23, le guselkumab (TREMFA) et le risankizumab (SKYRIZI), chez des adultes ayant un psoriasis modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.

Les nouvelles données de tolérance n'ont pas mis en évidence de nouveau signal et le PGR a été limité à un nombre restreint de risques importants identifiés et potentiels. Les infections et les cancers restent des risques importants identifiés et on peut noter le risque important potentiel de leuco-encéphalopathie multifocale progressive et de syndrome de leuco-encéphalopathie multifocale réversible.

## **8.6.4 STELARA (ustekinumab)**

### **8.6.4.1 Ustekinumab - Résumé des données**

#### **► Profil des patients à l'instauration du traitement et histoire de la maladie**

Au total, 280 patients avec un psoriasis ont été inclus entre le 11/07/2012 et le 31/12/2015 dans la cohorte prospective PSOBIOEQ pour l'instauration d'un traitement par STELARA (ustekinumab), parmi lesquels, 262 ont effectivement reçu le traitement. Les patients étaient des adultes avec une moyenne d'âge à l'inclusion de 45,3 ans, majoritairement des hommes (60 %). La majorité des patients était en surpoids (33,9 %) ou obèses (31,1 %).

A l'inclusion, les patients avaient principalement un psoriasis en plaques (91,9 %) et dans une moindre mesure un psoriasis en gouttes (20,5 %) ou un psoriasis pustuleux localisé (5,1 %) (un patient peut avoir plusieurs formes simultanément).

Les localisations les plus fréquentes étaient le tronc (75 %), les membres supérieurs (79,5 %), les membres inférieurs (87,5 %) et le cuir chevelu (53 %). Les autres localisations fréquentes étaient le visage (31,8 %), les ongles (30,3 %) et le pli inter-fessier et/ou la marge anale (26,1 %).

Leur psoriasis évoluait depuis environ 19 ans en moyenne et il était en cours d'aggravation chez 95,2 % des patients.

D'après le score PGA, la maladie était moyennement sévère (score 3) chez 46,7 % des patients ou sévère (score 4) chez 33,2 %. Les formes très sévères (score 5) représentaient seulement 3 % de l'effectif. Peu de patients (12 %) avaient une forme légère (score 2).

La moyenne du score PASI, mesuré uniquement chez les patients avec un psoriasis en plaques, était de 13,0 ( $\pm$  8,4).

Les patients avaient un score DLQI moyen de 11,6 ( $\pm$  7,7) traduisant un impact modéré à important de la maladie sur leur qualité de vie avec un impact important (score de 11 à 20) pour 35,5 % des patients et extrêmement important (score de 21 à 30) pour 15,6 % des patients et

modéré (score de 6 à 10) pour 20,3 % des patients. On note, toutefois, un score non négligeable de patients qui avaient un faible impact (score de 2 à 5) sur leur qualité de vie (20,3 %).

### ► Antécédents de traitement

#### Photothérapie :

À l'inclusion, 77,3 % patients avaient été précédemment traités par photothérapie (UVB ou puvathérapie). Pour une grande majorité des patients pour lesquels le motif d'arrêt était renseigné (n = 105), l'arrêt du traitement par photothérapie était motivé principalement par un manque d'efficacité (91,4 %).

#### Traitements systémiques conventionnels :

Les patients avaient reçu pour la plupart (83,9 %) au moins un traitement systémique conventionnel et 20,0 % en avaient reçu deux. Il s'agissait essentiellement de méthotrexate (79,6 %), la ciclosporine ayant été prescrite chez 24,3 % des patients.

Dans le cas du méthotrexate, la raison principale de l'arrêt du traitement par méthotrexate était un manque d'efficacité (71,1 %) ou une intolérance (27,9 %). Chez les patients n'ayant pas eu recours au méthotrexate (n = 57), le non-recours à ce traitement était motivé principalement par une raison non médicale (62,5 %) et dans 37,5 % des cas, par une contre-indication ou une non-indication.

De même pour la ciclosporine, l'arrêt du traitement était consécutif principalement à un manque d'efficacité (66,0 %) et une mauvaise tolérance (26,4 %). Le non-recours à la ciclosporine était lié dans la moitié des cas à une contre-indication ou une non-indication et dans l'autre moitié à une raison non médicale.

#### Traitements biologiques :

Une grande proportion de patients (41,1 %) avait été précédemment traités par médicament biologique, parmi lesquels 65/280 (23,2 %) avaient reçu un seul médicament biologique, 41/280 (14,6 %) en avaient reçu deux et 9/280 (3,2 %) en avaient reçu 3 ou plus.

### ► Modalités de prescription de STELARA (ustekinumab) à l'instauration et au cours du suivi

Pour l'ustekinumab, la posologie recommandée est fonction du poids du patients, soit 45 mg/4 semaines pour les poids ≤ 100 kg (représentant 81,3 % de l'effectif) et 90 mg/4 semaines pour les poids > 100 kg (représentant 18,7 % des patients de l'étude).

La posologie recommandée a été respectée pour 66,0 % (126/191) des patients ayant un poids < 100 kg et pour 63,6 % (28/44) des patients ayant un poids ≥ 100 kg.

Une co-prescription avec le méthotrexate a été rapportée pour 7 % à 10 % des patients à l'instauration du traitement puis au cours du suivi alors qu'une seule prescription avec la ciclosporine n'a été rapportée (0,4 %) à l'instauration.

Le méthotrexate a été co-prescrit chez 1,9 % (4/274) des patients ayant un poids < 100 kg et chez 4,1 % (2/49) patients ayant un poids ≥ 100 kg.

La ciclosporine a été co-prescrite chez 1,4 % (3/274) des patients ayant un poids < 100 kg et chez aucun patient ayant un poids ≥ 100 kg.

### ► Maintien du traitement au cours du suivi

Sur les 262 patients ayant débuté le traitement par ustekinumab, 111 patients (42,4 %) ont arrêté leur traitement avant la visite des 36 mois. Dans 45,9 % des cas, l'arrêt du traitement a été lié à un manque d'efficacité, dans 16,7 % au souhait du patient et dans 15,0 % au blanchiment des lésions. L'arrêt pour mauvaise tolérance a représenté 8,3 % des cas ainsi que la survenue d'une contre-indication.

Dans la moitié des cas (49,5 %), l'ustekinumab a été substitué par un autre traitement biologique.

La durée moyenne de traitement a été de 18 mois. Pour l'ensemble des patients, la durée moyenne de traitement a été de 18,0 (±13,2) mois. Chez les patients ayant arrêté prématurément le traitement, la durée moyenne de traitement a été de 11,4 (± 9,4) mois.

## ► Efficacité au cours du suivi (36 mois)

### **Score PASI :**

Le score PASI moyen à l'instauration du traitement dans l'ensemble de la population traitée par ustekinumab était de 13,0 ( $\pm$  8,4).

Dans une analyse portant sur les patients encore sous traitement et ayant au moins un score rapporté au cours du suivi (n = 104) :

- le score PASI moyen est passé de 13,5 ( $\pm$  8,4) à l'instauration du traitement à 2,3 ( $\pm$  3,6) à 6 mois et à 3,2 (8,9), les valeurs ayant oscillé entre ces 2 valeurs dans l'intervalle,
- le pourcentage de réponses **PASI 75** a augmenté progressivement de 37,5 % à 6 mois à 95,5 % à 36 mois
- le pourcentage de réponses **PASI 90** a progressé de 30,0 % à 6 mois à 89,6 % à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 61) et à 36 mois (n = 70) :

- le **score PASI moyen** a diminué en moyenne de 10,4 ( $\pm$  7,6) points à 6 mois et de 10,3 ( $\pm$  9,9) à 36 mois.
- le pourcentage de réponses **PASI 75** a été de 73,8 % à 6 mois et de 75,4 % à 36 mois,
- le pourcentage de réponses **PASI 90** a été de 44,3 % à 6 mois et de 44,9 % à 36 mois.

### **Score PGA :**

On ne dispose pas du score PGA moyen de la population des patients traités par ustekinumab à l'instauration du traitement.

Dans une analyse portant sur les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant au moins un score au cours du suivi (n = 100), le score PGA était de 3,1 à l'instauration et a diminué en restant stable entre 6 et 36 mois : score de 0,9 ( $\pm$  0,9) à 6 mois et de 1,0 ( $\pm$  1,0) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 50) et chez ceux ayant un score à 36 mois (n = 54) :

- le score PGA moyen a diminué en moyenne de 2,2 ( $\pm$  1,2) points à 6 mois et de 2,0 ( $\pm$  1,2) à 36 mois,
- le pourcentage de patients ayant un **PGA = 0 ou 1** a été de 80,0 % à 6 mois et diminué progressivement jusqu'à 36 mois avec une valeur de 49,0 % à ce terme,
- le pourcentage de patients ayant **PGA = 0** a été de 32,0 % à 6 mois et de 29,6 % à 36 mois.

## ► Qualité de vie au cours du suivi (36 mois)

### **Score DLQI**

Le score DLQI moyen à l'instauration du traitement dans l'ensemble de la population traitée par ustekinumab était de 11,6 ( $\pm$  7,7).

Dans une analyse portant sur les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant au moins un score au cours du suivi (n = 113), le score DLQI était de 11,1 ( $\pm$  8,0) à l'instauration et a diminué en restant globalement stable entre 6 et 36 mois : score de 2,6 ( $\pm$  24,6) à 6 mois et 2,4 ( $\pm$  2,4) à 36 mois.

Chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 6 mois (n = 62) et chez ceux ayant un score à 36 mois (n = 54) :

- le score **DLQI moyen** a diminué en moyenne de 8,6 ( $\pm$  8,7) points à 6 mois, cette diminution restant stable globalement jusqu'à 36 mois avec une variation moyenne de 8,1 ( $\pm$  7,6) à ce terme,
- le pourcentage de patients ayant **DLQI = 0** a été de 39,7 % à 6 mois et a diminué progressivement jusqu'à 36 mois avec une valeur de 21,6 % à ce terme,
- le pourcentage de patients ayant une **diminution du score DLQI  $\geq$  5** a été de 61,3 % à 6 mois et est restée globalement stable jusqu'à 36 mois avec une valeur de 61,1 % à ce terme.

### **Questionnaire patient**

Après 6 mois de traitement, les patients ont été plutôt satisfaits de leur traitement (76/84, 90,5 %) considérant les activités de vie quotidienne et la gêne globale. Les patients s'étant sentis mieux

(80,5 %, 66/82) ont reconnu une amélioration très importante de leur état (52/66, 78,8 %) et 89,3 % (75/84) des patients ont jugé acceptable de rester dans leur état.

Après 36 mois de traitement, les patients étaient toujours satisfaits de leur traitement pour une grande majorité (64/73, 87,7 %) et 86,3 % (63/73) ont jugé acceptable de rester dans leur état. Environ un tiers des patients (22/73, 30,1 %) ont observé une amélioration par rapport à la visite des 24 mois, considérant cette amélioration très importante pour 32,7 % (16/22), modérément importante pour 13,6 % (3/22) et légèrement importante pour 13,6 % (3/22).

#### ► Effet rebond

Parmi les 262 patients ayant débuté un traitement par ustekinumab, seul un patient a eu un effet de rebond.

#### ► Tolérance à 36 mois

Dans la population des patients chez lesquels un traitement par ustekinumab a été instauré (n = 262), le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 45,4 %. Les EI ont été suspectés liés au traitement chez 42,0 % des patients.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI grave a été de 11,8 % et les EI graves ont été suspectés liés au traitement chez 5,3 % des patients. Aucun EI grave suspecté lié au traitement n'est survenu chez plus d'un patient.

Les principales classes d'organes concernées par les EI ont été :

- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
  - 21,0 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 21,0 % dont un cas de psoriasis,
- Troubles généraux et anomalies au site d'injection :
  - 16,0 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 15,6 % dont 2 cas graves (inefficacité médicamenteuse et décès) ;
- Infections :
  - 11,5 % des patients,
  - EI suspectés liés au traitement : 10,3 % dont un 4 cas graves (appendicite, infection post-intervention, kyste dermique infecté, péricardite virale).

A noter parmi les EI graves suspectés liés au traitement par ustekinumab, 1 cas d'infarctus du myocarde et de l'hypertension.

#### **8.6.4.2 Ustekinumab - Résumé des autres données d'efficacité et de tolérance**

##### Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique, cependant, l'ustekinumab a été comparé à des médicaments biologiques lors du développement clinique de ces derniers. Ces études ont été examinées par la Commission et décrites dans les avis relatifs à ces médicaments.

Dans l'étude CLEAR, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, réalisée chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère insuffisamment contrôlé par les traitements topiques et/ou la photothérapie et/ou un traitement systémique antérieur, le **sécukinumab (COSENTYX) a été supérieur à l'ustekinumab** sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 à S16 (critère de jugement principal) : 79,0 % vs 57,6 % ( $p < 0,0001$ ).

Dans l'étude RHBS, randomisée, en double aveugle, multicentrique chez des adultes ayant un psoriasis chronique modéré à sévère en échec (réponse insuffisante, intolérance ou contre-indication) à au moins 1 traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou photothérapie), l'**ixekizumab (TATLZ) a été supérieur à l'ustekinumab** sur le pourcentage de répondeurs PASI 90 (critère de jugement principal) : 75,0 % vs 42,4 % ( $p = 0,0035$ ).

Dans les études AMAGINE-2 et AMAGINE-3, randomisées, en double aveugle, multicentriques, chez des adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique, le **brodalumab (KYNTHEUM) a été supérieur à l'ustekinumab** en termes de :

- réponse PASI 100 à la semaine 12 :
  - AMAGINE 2 : 44,4 % versus 21,7 % (p < 0,001)
  - AMAGINE 3 : 36,7 % versus 18,5 % (p < 0,001)
- réponse PASI 75 à la semaine 12 :
  - uniquement dans AMAGINE 3 : 85,1 % versus 69,3 % (p = 0,007).

Dans les études UltIMMa-2 et UltIMMa-2, randomisées, en double-aveugle, multicentriques, chez des adultes atteints de psoriasis en plaques chronique modéré à sévère, le **risankizumab (SKYRIZI) a été supérieur à l'ustekinumab** sur l'ensemble des critères de jugement étudiés à S16, notamment :

- la réponse PASI 90 :
  - UltIMMa-1 : 75,3 % versus 42,0 % (p < 0,001)
  - UltIMMa-2 : 74,8 % versus 47,5 % (p < 0,001)
- la réponse sPGA = 0 ou 1 :
  - UltIMMa-1 : 87,8 % versus 63,0 % (p < 0,001)
  - UltIMMa-2 : 83,7 % versus 61,6 % (p < 0,001)

Dans l'étude NAVIGATE randomisée, en double aveugle, multicentrique chez des adultes ayant un psoriasis modéré à sévère ayant une réponse initiale insuffisante (score IGA  $\geq$  2) à un traitement par ustekinumab, le guselkumab (TREMFA) a été supérieur à l'ustekinumab sur l'ensemble des critères de jugement de l'étude, toutefois, la méthodologie de cette étude est critiquable dans la mesure où elle a sélectionné des patients déjà en échec à l'ustekinumab.

#### Tolérance

L'étude de Gosh et al. (2020) a analysé les données de tolérance des 12 études réalisées dans le cadre du développement clinique de l'ustekinumab rassemblant les données de 6 280 patients, toutes indications confondues, dont 5884 patients traités pour un psoriasis en plaques. L'association du méthotrexate à l'ustekinumab ou des corticoïdes à l'ustekinumab n'a pas eu d'influence sur le risque d'infections comparativement au placebo.

Les données actualisées de pharmacovigilance sur la période 2016-2019 ont mis en évidence les signaux « alvéolite allergique » et « pneumonie à éosinophiles ». Consécutivement à quelques cas, et compte tenu de la plausibilité biologique l'avéolite allergique et la pneumonie à éosinophile, le PRAC conclut à une association possible entre l'ustekinumab et l'effet indésirable « pneumopathie organisée ». Cet effet indésirable sera ajouté au RCP en tant qu'effet indésirable de fréquence très rare.

La sinusite, a été identifié comme effet indésirable non grave au cours de l'essai clinique sur la rectocolite hémorragique et sera ajouté au document d'information du médicament.

Les idées et de comportements suicidaires, la survenue de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), de pemphigoïde bulleuse, de sarcoïdose et réactions de ce type, d'événements cardiovasculaires majeurs doivent être surveillés.

Dans la dernière version du PGR (version 19.1 du 11 février 2021), les risques importants identifiés sont les réactions graves d'hypersensibilité, la paralysie faciale, le psoriasis pustuleux et le psoriasis érythrodermique. Les risques importants potentiels sont les infections graves (y compris mycobactériennes et salmonelloses, les tumeurs, les événements cardiovasculaires, la dépression grave (y compris les tendances suicidaires), le leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), la maladie thromboembolique veineuse et l'exposition pendant la grossesse.

#### **8.6.4.3 Ustekinumab - Discussion**

STELARA (ustekinumab) est actuellement remboursable dans les formes les plus sévères du psoriasis en plaques définies par :

- un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ;
- une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.



La quasi-totalité (91,9 %) des patients chez lesquels un traitement par ustekinumab a été instauré avait un psoriasis en plaques conformément à l'indication de l'AMM et à l'indication remboursable. En termes de sévérité des lésions, les scores PASI et PGA ainsi que le score DLQI à l'inclusion traduisaient une forme modérée à sévère du psoriasis en plaques chez la majorité des patients. Toutefois, d'autres critères de sévérité étaient respectés. En effet, 95,2 % des patients étaient en cours d'aggravation de leur psoriasis et les patients avaient eu des traitements précédents par photothérapie (77,3 %) et traitements systémiques conventionnels (83,9 % et 20 % en avaient reçu deux) pour lesquels ils étaient en échec. Par conséquent, une majorité de patients devaient être en échec d'au moins 2 traitements parmi la photothérapie et les traitements systémiques conventionnels. Par ailleurs, la surface corporelle atteinte était étendue comme en témoigne les localisations multiples, les plus fréquentes étant le tronc, les membres supérieurs et inférieurs et le cuir chevelu.

Le méthotrexate était le traitement systémique conventionnel le plus prescrit (79,6 % des patients). Dans la majorité des cas pour lesquels la cause d'arrêt du traitement était renseignée, l'arrêt de ces traitements était motivé par un manque d'efficacité (91,4 % pour la photothérapie et 71,1 % pour le méthotrexate) ou une intolérance dans le cas du méthotrexate (27,9 %). La ciclosporine a été très moins prescrite (24,3 %) et l'arrêt de ce traitement était lié à un manque d'efficacité dans 2/3 des cas (66 %) ou à une mauvaise tolérance (26 %). Une proportion importante de patients (41 %) avait déjà reçu au moins un traitement systémique biologique 23,2 % avaient reçu un traitement biologique et 14,6 % en avaient reçu deux.

Concernant le respect de la posologie de l'AMM, environ 2/3 des patients (66 % des patients avec un poids < 100 kg et 63,6 % des patients avec un poids ≥ 100 kg) ont eu une prescription initiale en accord avec les préconisations du RCP de STELARA (ustekinumab). Au cours du suivi, le pourcentage de respect de la dose recommandée a varié entre 51 et 72 % chez les moins de 100 kg et de 57 à 68 % chez les plus de 100 kg.

L'indication de STELARA (ustekinumab) ne prévoit pas son utilisation en association au méthotrexate ou un autre traitement conventionnel systémique. Dans la majorité des cas (plus de 95 %), l'ustekinumab a été prescrit seul. Aucune co-prescription avec la ciclosporine n'a été rapportée.

Conformément au RCP, 81,5 % des patients étaient vaccinés pour le BCG.

En termes d'efficacité, les résultats doivent être interprétés avec prudence car ils portent sur la seule population des patients encore en cours de traitement à 36 mois. Ces analyses comportent donc un biais d'attrition car le nombre de patients encore sous traitement à 36 mois représente une faible proportion de l'effectif initial (16 ou 43 % en fonction du type d'analyse) et un biais de sélection car cette méthode aura tendance à sélectionner des patients chez qui le traitement est efficace et qui n'ont pas arrêté le traitement pour cause d'intolérance. Effectivement, dans cette population particulière, les réponses cliniques observées en termes de score PASI et de score PGA étaient importantes après les 6 premiers mois de traitement : 73,8 % de répondeurs PASI 75, 44,3 % de répondeurs PASI 90, 80 % de répondeurs PGA = 0 ou 1. Ces valeurs paraissent similaires à celles obtenues dans les études cliniques ayant évalué l'ustekinumab voire plus importantes (66 à 75 % de répondeurs PASI 75 et 60 à 70 % de répondeurs PGA = 0 ou 1 à 3 mois), toutefois, d'une part, comme précisé plus haut l'efficacité est certainement surestimée compte tenu des biais de sélection et d'attrition et d'autre part, les patients des études cliniques avaient un psoriasis plus sévère (score PGA de 4 ou 5 pour 40 à 45 % des patients environ).

Il a été observé un maintien de l'efficacité de l'ustekinumab jusqu'à 36 mois. Il convient de noter cependant que 42 % des patients ont arrêté leur traitement avant la visite des 36 mois parmi lesquels 15 % l'avaient arrêté car ils avaient obtenu le blanchiment des lésions et 45,9 % pour manque d'efficacité, ce qui indique un phénomène d'échappement thérapeutique important, comme observé avec l'ensemble des médicaments du psoriasis, et la nécessité de substituer l'ustekinumab par un autre traitement biologique. Parmi les patients ayant arrêté leur traitement prématurément, l'ustekinumab a été substitué par un autre médicament biologique dans la moitié des cas.

Conjointement à la diminution des scores de sévérité, il a été observé une amélioration de la qualité de vie évaluée par le score DLQI avec une diminution du score par rapport à l'inclusion de 8,6 points après 6 mois de traitement qui s'est maintenue (réduction de 8,1 points) chez les patients encore sous traitement à 36 mois et ayant un score à 36 mois. Par ailleurs, un pourcentage important de patients a eu une réduction cliniquement pertinente du score DLQI  $\geq 5$  points qui s'est maintenue dans le temps (61,3 % à 6 mois et 61,1 % à 36 mois).

De même, les patients qui ont répondu au questionnaire après 6 mois de traitement ont été plutôt satisfaits de leur traitement, compte tenu leurs activités quotidiennes et la gêne globale liée à leur psoriasis, pour 90 % d'entre eux. Ce niveau de satisfaction s'étant maintenu chez 87,7 % des patients à 36 mois.

Toutefois, comme précédemment, on dispose des données à 36 mois pour un effectif restreint, représentant 16 à 43 % de la population ayant instauré un traitement par ustekinumab, ce qui nécessite d'interpréter avec prudence ces résultats qui surestiment très certainement les effets du traitement en raison des biais de sélection (sélection de patients répondeurs et supportant bien le traitement) et d'attrition.

La Commission s'était interrogée sur le risque de rebond après l'arrêt du traitement. Au cours des 36 mois du suivi, seul un patient parmi les 262 traités a eu un effet de rebond à l'arrêt du traitement.

Concernant la tolérance dans la cohorte PSOBIOTEQ, aucun nouvel événement indésirable lié au traitement n'a été mis en évidence au cours des 36 mois de suivi. Des tumeurs suspectées liées au traitement ont été rapportées chez deux patients (carcinome épidermoïde et mélanome in situ).

Il convient de noter que le rapport fourni ne détaille pas les événements non graves. Par ailleurs, pour une grande proportion des patients, le recul sur le suivi est très inférieur à 36 mois puisque 42 % des patients ont arrêté leur traitement avant 36 mois avec une durée moyenne de traitement de 14,2 mois et une durée médiane de 12,2 mois. En outre, pour 50 % de ces patients (soit 21 % de l'effectif total), l'ustekinumab a été substitué par un autre médicament biologique. Par conséquent, il est difficile de pouvoir attribuer la survenue d'un cancer au médicament biologique étudié. On ne dispose pas des données analysant le lien de causalité entre la survenue des événements indésirables et le traitement étudié. On ne dispose pas non plus des données spécifiques concernant les patients qui ont poursuivi leur traitement jusqu'à 36 mois.

Globalement pour l'ensemble des cohortes PSOBIOTEQ, on ne dispose pas des données permettant d'assurer la représentativité des centres investigateurs.

Le laboratoire n'a pas réalisé de nouvelle étude clinique d'efficacité ou de tolérance depuis l'inscription de STELARA (ustekinumab), toutefois, de nombreuses études cliniques dans lesquelles l'ustekinumab, premier médicament anti-interleukine dans le psoriasis en plaques, a été utilisé comme comparateur pour les médicaments développés par la suite, ont été réalisées.

Ainsi, les études cliniques examinées par la Commission pour d'autres médicaments biologiques et les études publiées dans la littérature (Bagel et al, 2021<sup>11</sup> ; Blauvelt et al., 2020<sup>12</sup> ; Reich et al, 2017<sup>13</sup>) ont montré la supériorité par rapport à l'ustekinumab des anti-IL17 sécukinumab (COSENTYX), ixekizumab (TALTZ), brodalumab (KYNTHEUM), et de l'anti-IL23 risankizumab (SKYRIZI).

Le profil de tolérance a évolué depuis le précédent examen avec l'identification de nouveaux signaux, « alvéolite allergique » et « pneumonie à éosinophiles », et, en relation avec ces derniers, le signal de « pneumopathie organisée ». Cet effet indésirable sera ajouté au RCP en tant qu'effet indésirable de fréquence très rare.

Par ailleurs d'autres nouveaux signaux doivent être surveillés : les idées et comportements suicidaires, la survenue de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), de pemphigoïde bulleuse, de sarcoïdose et réactions de ce type, d'événements cardiovasculaires majeurs. Les infections graves, les tumeurs et les événements cardiovasculaires majeurs restent des risques importants potentiels devant faire l'objet d'une surveillance particulière. Il convient de noter également une surveillance particulière pour la leucoencéphalopathie postérieure réversible classée comme risque important potentiel.

## 8.6.5 Efficacité et tolérance comparative entre les différents traitements systémiques du psoriasis en plaques

### 8.6.5.1 Efficacité

Les différentes études de phase III précédemment examinées par la Commission de la transparence réalisées dans des populations similaires de patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère, en échec des traitements topiques et nécessitant un traitement systémique, ont mis en évidence :

- la supériorité de l'anti-IL23/23 ustekinumab (STELARA), des anti-IL17 secukinumab (COSENTYX) et ixekizumab (TALTZ) et de l'anti-IL-23 tildrakizumab (ILUMETRI) par rapport à l'etanercept ;
- la supériorité des anti-IL23 guselkumab (TREMIFYA) et risankizumab (SKYRIZI) par rapport à l'adalimumab ;
- la supériorité des anti-IL17 secukinumab (COSENTYX), ixekizumab (TALTZ), l'anti-IL17R brodalumab (KYNTHEUM) et des anti-IL23 et risankizumab (SKYRIZI) par rapport à l'ustekinumab.

On ne dispose pas d'études ayant comparé de façon directe l'infliximab à d'autres médicaments biologiques. Lors de l'inscription initiale dans le psoriasis en plaque (avis du 26 avril 2006) trois études versus placebo avaient été fournies.

On ne dispose pas non plus d'études ayant comparé l'adalimumab de façon directe à d'autres médicaments biologiques. Lors de l'inscription initiale dans le psoriasis en plaques (avis du 28 mai 2008), seules des études versus placebo et versus méthotrexate avaient été fournies.

Toutefois, la méta-analyse Cochrane (Sbidian E et al., 2021<sup>22</sup>) ayant comparé l'efficacité et la tolérance des traitements conventionnels systémiques (acitrétine, ciclosporine, acide fumarique, méthotrexate), molécules de synthèse (apremilast, tofacitinib, BMS-986165), anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), anti-IL 23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab) et anti-IL 23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab) pour les patients avec un psoriasis modéré à sévère, permet de faire un classement de ces traitements en fonction de la probabilité d'atteindre une réponse PASI 90 :

- tous les traitements biologiques sont associés à plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 que les aux molécules synthétiques et les traitements systémiques conventionnels
- les anti-IL17 sont associés à une plus grande probabilité pour atteindre le PASI 90 comparativement aux autres traitements excepté les anti-IL23 (RR = 1,25, IC<sub>95%</sub> = [0,99 ; 1,99] :
  - versus ustekinumab : RR = 1,52, IC<sub>95%</sub> = [1,26 ; 1,83]
  - versus anti-TNF : RR = 2,20, IC<sub>95%</sub> = [1,80 ; 2,69]
  - versus molécules synthétiques : RR = 3,26, IC<sub>95%</sub> = [2,27 ; 4,67]
  - versus traitements systémiques conventionnels : RR = 6,31, IC<sub>95%</sub> = [4,64 ; 8,59]
- les molécules synthétiques sont associées à une plus grande probabilité d'atteindre le PASI 90 que les traitements systémiques conventionnels.

### 8.6.5.2 Tolérance

Plusieurs registres européens et un registre nord-américain ont évalué la tolérance de l'etanercept, l'adalimumab et l'ustekinumab en s'intéressant aux effets indésirables d'intérêt que sont les infections, les événements cardio-vasculaires majeurs et les tumeurs chez des patients ayant un psoriasis en plaques.

En ce qui concerne les infections, le registre espagnol BIOBADADERM<sup>22</sup> a mis en évidence un risque plus élevé avec l'etanercept (RR = 1,34 ; IC<sub>95%</sub> = [1,02 ; 1,76]) et l'infliximab (RR = 1,71 ; IC<sub>95%</sub> = [1,10 ; 2,65]) comparativement au méthotrexate

Dans le registre nord-américain PSOLAR<sup>24</sup>, le risque d'infections graves n'a pas été plus important avec l'etanercept qu'avec le méthotrexate.

Dans le registre allemand PsoBest<sup>23</sup>, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les traitements systémiques biologiques et non biologiques en termes d'incidence (pour 100 patients-années) sur les infections sévères entre l'etanercept, l'adalimumab et l'ustekinumab.

Le registre anglais BADBIR<sup>21</sup> et le registre allemand PsoBest<sup>23</sup> ont évalué le risque de survenue des événements cardio-vasculaires majeurs. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour aucun des médicaments évalués dans ces registres (etanercept, adalimumab et ustekinumab).

De même, dans le registre PsoBest, aucune différence n'a été mise en évidence entre etanercept, adalimumab et ustekinumab sur l'incidence des cancers (à l'exclusion des cancers cutanés non-mélanomes), des cancers cutanés non-mélanomes et des cancers cutanés mélanomes.

## 09 CONCLUSION GENERALE SUR LES NOUVELLES DONNEES D'EFFICACITE ET DE TOLERANCE

---

Lors de l'examen des demandes d'inscription sur les listes des médicaments remboursables et/ou des médicaments agréés aux collectivités de quatre médicaments biologiques dont trois anti-TNF $\alpha$  :

- ENBREL (etanercept)
  - HUMIRA (adalimumab)
  - REMICADE 100 mg (infliximab par voie IV)
- et d'un anti-interleukine anti-IL12/23 :

- STELARA (ustekinumab),

la Commission de la transparence avait donné un avis favorable à l'inscription de ces spécialités dans une population restreinte par rapport à celle de l'AMM, ciblant les formes de psoriasis en plaques les plus sévères définies par :

- ENBREL (etanercept), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) :  
psoriasis en plaques de l'adulte chronique sévère, défini par :
  - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et ;
  - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
- REMICADE (infliximab) :  
psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.

L'avis favorable de la Commission était assorti d'une demande de mise en place d'une cohorte représentative de patients traités en France afin de préciser le profil des patients chez lesquels le traitement est instauré, la stratégie thérapeutique et l'évaluation temporelle du bénéfice (efficacité, qualité de vie) et de la tolérance avec un suivi de la cohorte au moins cinq ans.

Afin de répondre à la demande de la Commission, la cohorte PSOBIOTEQ a été mise en place pour une durée de 5 ans avec l'inclusion de patients débutant un traitement par l'un de ces médicaments. La Commission avait également souhaité que cette étude soit réalisée conjointement pour l'ensemble de ces spécialités selon une méthodologie et un protocole similaire. Le présent examen concerne les résultats intermédiaires de l'étude PSOBIOTEQ après 3 ans de suivi sur les 5 ans de suivi que compte l'étude.

Parallèlement à cette demande d'étude observationnelle, en application de l'article R.163-21 du code de la sécurité sociale, la Commission de la Transparence a souhaité réévaluer ces médicaments au regard des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles depuis le précédent examen de ces médicaments par la Commission.

### 1. Etude PSOBIOTEQ

En ce qui concerne la cohorte PSOBIOTEQ, un total de 1852 patients a été inclus parmi lesquels 989 ont effectivement reçu le traitement, dont 259 patients traités par etanercept, 48 par infliximab, 395 par adalimumab et 280 par ustekinumab. L'analyse des résultats a porté sur les patients ayant débuté leur traitement dans les 3 mois après l'inclusion soit 242 patients dans la cohorte etanercept, 44 patients dans la cohorte infliximab, 364 patients dans la cohorte adalimumab et 262 patients dans la cohorte ustekinumab. Les inclusions se sont étalées sur une période allant 11/07/2012 au 31/12/2015.

**Les principales données de l'étude permettant d'apporter des réponses aux différentes interrogations de la Commission sont résumées ci-après :**

## ► **Caractéristiques des patients et histoire de la maladie :**

Les patients dans les différentes cohortes avaient des profils similaires. Ils étaient âgés en moyenne de 45 à 50 ans, majoritairement de sexe masculin (environ 60 %). La plupart des patients (60 à 70 %) étaient en surpoids ou obèses. Environ 90 % avaient un psoriasis en plaques conformément à l'indication de l'AMM et 15 à 25 % avaient un psoriasis en gouttes.

Leur psoriasis évoluait depuis 18 à 20 ans en moyenne et était en cours d'aggravation pour environ 95 % des patients au moment de l'inclusion.

## ► **Respect du critère de sévérité du psoriasis apprécié par :**

### ➤ **Les scores de sévérité**

Les scores PASI et PGA ont indiqué que les patients avaient une forme modérée à sévère du psoriasis en plaques : score PASI moyen de 12,8 à 14,6, score PGA = 3 pour 34 à 47 % des patients et score PGA = 4 pour 31 à 40 % des patients. Les patients de la cohorte infliximab (administré par perfusion), avaient en moyenne une forme de psoriasis plus sévère que dans les autres cohortes car 17 % des patients avaient un score PGA = 5 contre 2 à 3 % dans les autres cohortes.

### ➤ **Les antécédents de traitements**

Une grande majorité des patients avaient des antécédents de traitement par photothérapie (65 à 75 %) et par méthotrexate (80 %). Peu avaient été traités par ciclosporine (15 à 24 %). Par conséquent, ces données ont montré que pour la plupart des patients traités, les conditions de mise sous traitement définies par la Commission concernant l'échec à au moins 2 traitements systémiques parmi la photothérapie et les traitements systémiques conventionnels ont été respectées.

Par ailleurs, 10 à 42 % avaient reçu des traitements biologiques. Les cohortes infliximab et ustekinumab étaient celles qui avaient reçu le plus de traitements biologiques (41,7 % et 41,1 % respectivement), certains patients en ayant reçu 2 voire 3 ou plus. Ces données illustrent le phénomène d'échappement thérapeutique reconnu pour les traitements du psoriasis en plaques et la nécessité d'avoir recours à une stratégie rotationnelle.

Les échecs à la photothérapie étaient principalement liés à un manque d'efficacité (84 à 91 % des cas) et les échecs aux traitements systémiques étaient principalement liés à un manque d'efficacité (65 à 71 % pour le méthotrexate et 57 à 67 % pour la ciclosporine) ou une intolérance (28 à 40 % pour le méthotrexate et 14 à 26 % pour la ciclosporine). Quand l'information était disponible, dans environ 7 % des cas, la survenue d'une contre-indication ne permettait la mise sous traitement par méthotrexate et dans 3 à 14 % pour la ciclosporine.

### ➤ **L'impact sur la qualité de vie**

Les données sur le score de qualité de vie DLQI (score adapté aux maladies dermatologiques) ont corroboré celles obtenues sur les scores de sévérité de la maladie avec un impact modéré à sévère pour la plupart des patients (20 à 25 % avaient un impact modéré et 35 % un impact important sur leur qualité de vie). Il y a également eu un pourcentage non négligeable de patients (environ 20 %) qui avaient un impact faible sur leur qualité de vie dans les cohortes etanercept, adalimumab et ustekinumab.

Ces données ont été cohérentes avec les scores de sévérité qui montraient que les patients traités par infliximab avaient une maladie plus sévère.

### ➤ **L'étendue des lésions**

Dans toutes les cohortes, les lésions affectaient le tronc, les membres supérieurs et les membres inférieurs chez environ 70 à 88 % des patients et le cuir chevelu chez 53 à 73 % des patients. Les lésions affectaient également le visage et les ongles chez environ un tiers des patients et le pli inter-fessier et/ou la marge anale chez environ un quart des patients. Ces données ont montré que les localisations étaient multiples chez la plupart des patients, ce qui témoigne d'une étendue importante des lésions, respectant les conditions de mise sous traitement définies par la commission.

### ► **Maintien du bénéfice clinique à long terme**

Dans chacune des cohortes médicament, un fort pourcentage de patients a arrêté le traitement avant le terme des 36 mois : 66,1 % dans la cohorte etanercept, 77,3 % dans la cohorte infliximab, 55,5 % dans la cohorte adalimumab et 42,4 % dans la cohorte ustekinumab.

La durée moyenne de traitement avant l'arrêt était de 11 à 14 mois et la principale raison de l'arrêt dans chacune des cohortes était un manque d'efficacité (67,7 % pour l'etanercept, 61,9 % pour l'adalimumab, 38,5 % pour l'infliximab et 45,9 % pour l'ustekinumab) ou une intolérance dans le cas de l'infliximab (38,5 %). Par conséquent, peu de patients ont arrêté le traitement en raison du blanchiment de leurs lésions (6 à 15 %). Dans 70 à 78 % des cas d'arrêt du traitement pour l'etanercept, l'infliximab et l'adalimumab et dans 50 % des cas pour l'ustekinumab, ces médicaments ont été substitués par un autre médicament biologique. Ces données témoignent d'un phénomène d'échappement thérapeutique important et commun à toutes ces molécules.

Les résultats en termes d'efficacité et de qualité de vie au cours du suivi ont porté donc sur des effectifs très restreints de patients toujours sous traitement à 36 mois disposant de données (données manquantes pour 10 à 15 % des patients). Par conséquent, ces données souffrent de biais importants de sélection (sélection de patients répondeurs et tolérant le traitement) et d'attrition, ce qui surestime les effets observés et ne permet pas de tirer des conclusions sur l'ensemble de la population traitée. Il peut être seulement suggéré qu'il existe probablement un petit pourcentage de répondeurs au traitement, tolérant bien le traitement, maintenant une réponse à long terme avec un niveau d'efficacité stable, excepté pour l'etanercept pour lequel on observe une diminution de l'efficacité, que ce soit en termes de score de sévérité (PASI et PGA) ou qualité de vie (DLQI, questionnaire de satisfaction du patient). Ce pourcentage de répondeurs à long terme tolérant bien le traitement semble plus important dans la cohorte ustekinumab (43 % de patients toujours exposés au traitement à 36 mois versus 29 % dans la cohorte adalimumab, 24 % dans la cohorte etanercept et 16 % dans la cohorte infliximab).

### ► **Survenue d'un effet rebond**

Le risque d'effet rebond après l'arrêt du traitement est quasiment inexistant puisqu'un seul cas d'effet de rebond a été observé dans chacune des cohortes médicament. Un effet rebond à l'arrêt du traitement n'a été observé que chez un seul patient dans chacune des cohortes médicament.

### ► **Tolérance à long terme**

Dans l'ensemble des cohortes, le profil de tolérance à long terme a été cohérent avec les informations du RCP respectif de ces médicaments avec principalement la survenue d'infections. Les événements indésirables graves suspectés liés au traitement ont été peu fréquents pour l'etanercept, l'adalimumab et l'ustekinumab (5 à 7 %) et un peu plus fréquents avec l'infliximab (13,6 %). Les cas de tumeur suspectés liés au traitement ont été rapportés uniquement avec l'etanercept (6/242, 2,5 %) et l'ustekinumab (2/262, 0,8 %). Ces données, non comparatives versus des patients psoriasiques non traités, ne permettent pas de tirer de conclusions sur une augmentation ou non de la fréquence par rapport à des patients non traités, d'autant plus que les patients psoriasiques, en l'absence de traitement, ont un risque plus élevé de développer des tumeurs cancéreuses, en particulier cutanées. Par ailleurs, pour une grande proportion de patients (42 % avec l'ustekinumab) voire une majorité de patients (55 à 77 % pour les 3 anti-TNF $\alpha$ ), le recul sur le suivi est très inférieur à 36 mois avec une durée moyenne de traitement de 11 à 14 mois environ et une durée médiane de 7 à 12 mois environ. En outre, pour bon nombre des patients (20 à 56 % de l'effectif total), le traitement à l'étude a été substitué par un autre médicament biologique. Par conséquent, il est difficile de pouvoir attribuer la survenue d'un cancer au médicament biologique étudié. On ne dispose pas des données analysant le lien de causalité entre la survenue des événements indésirables et le traitement étudié. On ne dispose pas non plus des données spécifiques concernant les patients qui ont poursuivi leur traitement jusqu'à 36 mois.

Au total, les patients mis sous traitement systémique biologique (etanercept, infliximab, adalimumab et ustekinumab) dans la cohorte PSOBIOTEQ ont pratiquement tous un psoriasis en plaques, majoritairement une forme modérée à sévère, et sont en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie, conformément à l'AMM de ces médicaments.

Les conditions de mise sous traitement définissant le périmètre de remboursement sont plus restrictives ciblant uniquement les formes sévères en échec à au moins 2 traitements parmi les traitements systémiques conventionnels et la photothérapie ET une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Les données de l'étude PSOBIOTEQ ont montré que les critères de sévérité basés sur les antécédents d'échec au traitement systémiques conventionnels ou la photothérapie, l'étendue des lésions et l'impact sur la qualité de vie étaient respectés chez la majorité des patients, toutefois, ils ne l'étaient pas en ce qui concerne les scores de sévérité ou de qualité de vie.

Par conséquent, en pratique clinique, les critères basés sur l'historique des traitements, l'étendue des lésions et l'impact sur la qualité de vie sont prépondérants dans la prise de décision par rapport aux échelles de sévérité et de qualité de vie et certainement plus réalistes par rapport au ressenti du patient concernant le handicap lié à ses symptômes et son appréciation de l'efficacité du traitement.

Ces résultats issus de la pratique clinique sont cohérents avec les recommandations de la Société française de dermatologie de 2019<sup>1</sup> qui recommande la prescription des traitements systémiques, y compris les médicaments biologiques, aux formes modérées à sévères de psoriasis en plaques et qui précisent que la décision de mise sous traitement doit tenir compte non seulement de la sévérité des lésions, de la coexistence de comorbidités et du rapport bénéfice/risque d'un traitement continu par traitement systémique, mais aussi de l'impact de la maladie sur le bien-être physique, psychologique et social du patient, et du point de vue du patient et son niveau de satisfaction.

Ces résultats mettent également en lumière le phénomène d'échappement thérapeutique commun aux médicaments du psoriasis et qui impose une stratégie rotationnelle. Il existe cependant une proportion de patients, variable d'un médicament à l'autre, qui continue à tirer bénéfice du traitement sans intolérance majeure jusqu'à 36 mois. Le risque d'effet rebond après l'arrêt du traitement est quasiment inexistant puisqu'un seul cas d'effet de rebond a été observé dans chacune des cohortes médicament.

Les données de tolérance ont montré le maintien à moyen terme (36 mois actuellement) du profil de tolérance établi lors de la mise sur le marché de ces médicaments et actualisé depuis leur commercialisation. Aucune nouvelle alerte de tolérance n'a été mise en évidence. Toutefois, les données fournies sont partielles car on ne dispose pas des analyses détaillées concernant les événements indésirables non graves, la durée de traitement a été très inférieure à 36 mois pour une grande proportion de patients (42 % avec l'ustekinumab) voire une majorité de patients (55 à 77 % pour les 3 anti-TNF $\alpha$ ), on ne dispose pas de données pour les patients avec un recul de 36 mois et la substitution du traitement à l'étude par un autre médicament biologique pour 20 à 56 % des patients rend difficile l'analyse du lien de causalité, notamment pour la survenue des cancers.

## **2. Nouvelles données d'efficacité et de tolérance**

Les différentes études de phase III précédemment examinées par la Commission de la transparence réalisées dans des populations similaires de patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère, en échec des traitements topiques et nécessitant un traitement systémique, ont mis en évidence :

- la supériorité de l'anti-IL23/23 ustekinumab (STELARA), des anti-IL17 secukinumab (COSENTYX) et ixekizumab (TALTZ) et de l'anti-IL-23 tildrakizumab (ILUMETRI) par rapport à l'etanercept ;
- la supériorité des anti-IL23 guselkumab (TREMIFYA) et risankizumab (SKYRIZI) par rapport à l'adalimumab ;
- la supériorité des anti-IL17 sécukinumab (COSENTYX), ixekizumab (TALTZ), l'anti-IL17R brodalumab (KYNTHEUM) et des anti-IL23 et risankizumab (SKYRIZI) par rapport à l'ustekinumab.

On ne dispose pas d'études ayant comparé de façon directe l'infliximab et l'adalimumab à d'autres médicaments biologiques.



Les résultats de la méta-analyse Cochrane (Sbidian E et al., 2020<sup>22</sup>) ayant comparé l'efficacité et la tolérance des traitements conventionnels systémiques (acitrétine, ciclosporine, acide fumarique, méthotrexate), molécules de synthèse (apremilast, tofacitinib, BMS-986165), anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol), anti-IL 23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab) et anti-IL 23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab) sont cohérents avec ceux des études de comparaison directe et suggèrent une efficacité croissante de ces médicaments selon l'ordre suivant : traitements systémiques conventionnels, molécules de synthèse, anti-TNF $\alpha$ , ustekinumab, et sans distinction, anti-IL17 et anti-IL23.

Selon les données nouvelles de tolérance, notamment les données actualisées de pharmacovigilance, le profil de tolérance de l'etanercept, l'adalimumab, l'infliximab et l'ustekinumab est globalement inchangé, les principaux risques importants étant les infections, pouvant être graves, et les tumeurs.

De nombreux risques importants identifiés ou potentiels ont été retirés du PGR de ces médicaments, toutefois, il convient de noter :

- etanercept : le classement des troubles démyélinisants dans les risques importants identifiés et des leuco-encéphalites multifocales progressive et de l'encéphalite/leucoencéphalite dans les risques importants potentiels ;
- adalimumab : le classement des troubles démyélinisants dans les risques importants identifiés et des leuco-encéphalites multifocales progressive et du syndrome de leuco-encéphalopathie multifocale réversible dans les risques importants potentiels ;
- infliximab : le classement dans les risques importants identifiés des atteintes démyélinisantes
- ustekinumab : le classement dans les risques importants potentiel du syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, de la dépression grave et des tendances suicidaires et des événements cardiovasculaires.

Les registres européens et nord-américain qui ont évalué la tolérance de ces médicaments n'ont pas clairement mis en évidence de différences entre ces médicaments sur la survenue des infections graves, les événements cardiovasculaires majeurs et les tumeurs.

Les traitements actuels du psoriasis n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3 et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques. Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (2019)<sup>1</sup> le méthotrexate est le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes diffuses, ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements biologiques sont proposés en 2<sup>ème</sup> ligne. La Société française de dermatologie recommande d'utiliser en premier lieu l'adalimumab (anti-TNF $\alpha$ ) ou l'ustekinumab (anti-IL-12/23). Les autres anti-TNF $\alpha$  (etanercept, infliximab) ou les anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab) peuvent être ensuite proposés. Ces recommandations ne prennent pas en considération le certolizumab pegol (anti-TNF $\alpha$ ) et les anti-interleukines les plus récents, le brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) et les anti-IL23 (guselkumab, risankizumab et tildrakizumab). Toutefois, compte tenu des données disponibles, ils peuvent être considérés comme des alternatives au secukinumab et à l'ixekizumab. La place de l'aprémilast reste mal définie mais il montre des résultats très inférieurs à ceux des biothérapies.

Actuellement, la Commission recommande que les anti-TNF $\alpha$  et les inhibiteurs d'interleukines soient réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

### **Place des médicaments dans la stratégie thérapeutique :**

Compte tenu :

- des résultats de l'étude observationnelle PSOBIOTEQ, avec un recul de 3 ans, montrant l'instauration en pratique clinique des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) ou STELARA (ustekinumab) :
  - chez des patients conformes à l'indication AMM de ces médicaments à savoir :
    - ayant majoritairement une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques selon le score PGA et le score PASI, associée à,
    - des lésions étendues et un retentissement sur la qualité de vie modéré à important pour une forte proportion de patients,
    - en échec des traitements systémiques conventionnels (méthotrexate, ciclosporine) ou de la photothérapie pour une grande majorité des patients,
  - sans remise en question du profil de tolérance connu pour ces médicaments notamment sans mise en évidence d'une augmentation du risque de tumeurs et d'infections graves après 3 ans de suivi,
- des données de pharmacovigilance mettant en évidence un profil de tolérance globalement inchangé,

**la Commission considère désormais que ces spécialités sont des traitements systémiques de 2<sup>ème</sup> ligne dans les formes modérées à sévères du psoriasis en plaques de l'adulte en cas d'échec (efficacité insuffisante, contre-indication ou intolérance) à une première ligne de traitement systémique non biologique (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement à la photothérapie. La Commission rappelle que le méthotrexate reste le traitement non biologique de fond de référence, conformément aux recommandations de la Société française de dermatologie (2019).**

La décision de mise sous traitement doit tenir compte de l'histoire de la maladie, des caractéristiques du patient, des antécédents de traitement et de la sévérité de la maladie, celle-ci étant appréciée au regard de l'aspect des lésions mais aussi au regard de leur étendue, de l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de l'importance de son retentissement psychosocial.

## 011 POPULATION CIBLE

La nouvelle population cible d'ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) dans le psoriasis en plaques de l'adulte est représentée par les patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'ont pas répondu, ou qui présentent une contre-indication, ou qui sont intolérants aux traitements systémiques non biologiques (méthotrexate, ciclosporine ou acitrétine) et éventuellement la photothérapie.

Le psoriasis (toutes formes confondues) touche 4,42 % de la population française<sup>27</sup> soit 2,27 millions de personnes adultes (données INSEE au 1<sup>er</sup> janvier 2021), dont 20 % des cas sont considérés comme modérés à sévères, soit environ 455 000 personnes<sup>27</sup>. Le psoriasis en plaques représente 80 % des formes de psoriasis<sup>28</sup>. Il y a donc en France environ 364 200 personnes atteintes de psoriasis en plaques modéré à sévère.

Par ailleurs, environ 10 % des patients atteints de psoriasis seraient traités par médicament systémique (voie orale, par injection ou par photothérapie<sup>29</sup>, ce qui permettrait d'estimer à 10 % le pourcentage de patients en échec des traitements topiques, soit 182 000 patients atteints de psoriasis en plaques en échec des traitements topiques.

Selon les taux d'efficacité des traitements systémiques conventionnels<sup>1</sup> (50 % sur le PASI 75 et 18 % sur le PASI 90 pour le méthotrexate, 60 à 88 % sur le PASI 75 et 29 % sur le PASI 90 avec la ciclosporine, 60 à 80 % sur le PASI 75 avec la photothérapie et 30 % sur le PASI 75 avec l'acitrétine), il peut être considéré qu'environ 50 à 88 % des patients auront une amélioration importante (au moins 75 % d'amélioration) de leur symptomatologie avec un au moins des traitements systémiques conventionnels ou la photothérapie donc 12 à 50 % des patients peuvent être considérés en échec de leur traitement. Si l'on considère le PASI 90, il peut être considéré que seulement 18 à 29 % des patients auront une guérison quasi complète de leurs lésions et que par conséquent, environ 70 à 80 % des patients peuvent être considérés en échec de leur traitement systémique conventionnel. En faisant la moyenne des pourcentages de patients en échec des traitements systémiques conventionnels selon les deux appréciations de l'efficacité, il peut être considéré qu'environ la moitié des patients sont en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie, soit 91 000 patients.

<sup>27</sup> Richard M-A, Corgibet F, Beylot-Barry M, Barbaud A, Bodemer C, Chaussade V., Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the « OBJECTIFS PEAU » study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018.

<sup>28</sup> Psoriasis F. Les formes et localisations du psoriasis. 2016; <https://francepsoriasis.org/la-maladie/comprendre/psoriasis/formes-et-localisations-du-psoriasis/>

<sup>29</sup> Association professionnelle RESOPSO. <https://www.resopso.fr/le-psoriasis-en-chiffres/>

Selon l'étude PSOBIOTEQ, la majorité des patients mis sous traitement par médicament biologique avait une forme modérée à sévère du psoriasis (83 à 86 %) et avaient un antécédent de traitement par traitement systémique conventionnels (80 à 90 %) ou par photothérapie (65-70 %). Par conséquent, il peut être considéré qu'environ 85 % des patients en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie (91 000 patients estimés) sont des patients ayant une forme modérée à sévère, soit 77 350 patients.

**En conclusion, la population cible définie par les adultes ayant une forme modérée à sévère de psoriasis en plaques en échec des traitements systémiques conventionnels ou de la photothérapie peut être estimée à environ 77 350 patients.**

Pour rappel, la précédente population cible définie par les adultes atteints de psoriasis en plaques chronique sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques conventionnels avec une forme étendue et retentissement psycho-social important avait été estimée à moins de 10 000 patients.

## 012 AUTRE CONCLUSION DE LA COMMISSION

---

Considérant ses conclusions sur la réévaluation dans le psoriasis en plaques des spécialités ENBREL (etanercept), REMICADE (infliximab), HUMIRA (adalimumab) et STELARA (ustekinumab) élargissant le périmètre de remboursement de ces spécialités à l'indication de l'AMM, la Commission de la transparence a décidé, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale, de procéder à la réévaluation dans le psoriasis en plaques :

- des autres traitements systémiques biologiques chez l'adulte,
- des traitements systémiques biologiques chez l'enfant et l'adolescent,

sur la base des nouvelles données d'efficacité et de tolérance disponibles ainsi que des données d'utilisation pouvant comporter le cas échéant des résultats intermédiaires de l'étude PSOBIOTEQ 2.

### ▸ ENBREL (etanercept)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<p><u>ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable</u> 4 flacons + 4 seringues préremplies avec 4 aiguilles avec 4 adaptateurs pour flacon avec 8 tampons alcoolisés de 1 ml (CIP : 34009 360 649 9 7)</p> <p><u>ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 4 seringues préremplies de 0,5 ml avec aiguilles avec 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 377 191 0 0)</p> <p><u>ENBREL 25 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 4 stylos préremplis (MYCLIC) de 0,5 ml avec 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 301 110 1 7)</p> <p><u>ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 4 seringues préremplies avec aiguilles avec 4 tampons alcoolisés de 1 ml (CIP : 34009 377 195 6 8)</p> <p><u>ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 4 stylos préremplis de 1 ml avec 4 tampons alcoolisés (CIP : 34009 396 052 2 7)</p>
Demandeur	PFIZER
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : ENBREL 25 mg, poudre et solvant pour solution injectable : 3 février 2000 ENBREL 25 mg, solution injectable en seringue préremplie : 26 septembre 2006 ENBREL 25 mg, solution injectable en stylo prérempli : 18 décembre 2017 ENBREL 50 mg, solution injectable en stylo prérempli : 16 juillet 2009 ENBREL 50 mg, solution injectable en seringue préremplie : 26 septembre 2006
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie ou en dermatologie. <b>Médicament d'exception.</b>
Code ATC	L04AB01

## ► REMICADE (infliximab)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>REMICADE 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon (CIP : 34009 562 070 1 5)
Demandeur	MSD FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 13 août 1999
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Code ATC	L04AB02

## ► HUMIRA (adalimumab)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue préremplie (0,4 ml)</u> 2 seringues préremplies de 0,4 ml avec 2 tampons alcoolisés avec aiguilles (CIP : 34009 300 424 8 9) <u>HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo prérempli (0,4 ml)</u> 2 stylos préremplis de 0,4 ml avec 2 tampons alcoolisés dans une plaquette thermoformée (CIP : 34009 300 426 8 7) <u>HUMIRA 80 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie de 0,8 ml avec 1 tampon alcoolisé (CIP : 34009 301 164 9 4) <u>HUMIRA 80 mg, solution injectable en stylo prérempli</u> 1 stylo prérempli de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés dans une plaquette thermoformée (CIP : 34009 301 165 0 0) 3 stylos préremplis de 0,8 ml avec 4 tampons d'alcool dans une plaquette thermoformée (CIP : 34009 301 788 0 5)
Demandeur	ABBVIE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 8 septembre 2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en rhumatologie, en pédiatrie, en médecine interne, en gastroentérologie et hépatologie ou en dermatologie. <b>Médicament d'exception</b>
Code ATC	L04AB04

## ▮ STELARA (ustekinumab)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 7 avril 2021 Date d'adoption : 5 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>STELARA 45 mg, solution injectable</u> 1 flacon de 0,5 ml (CIP : 34009 392 586 2 1) <u>STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie de 0,5 ml (CIP : 34009 374 848 9 3) <u>STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie de 1 ml (CIP : 34009 374 849 5 4)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : STELARA 45 mg, solution injectable : 16 janvier 2009 STELARA 45 mg, solution injectable en seringue préremplie : 11 mars 2010 STELARA 90 mg, solution injectable en seringue préremplie : 11 mars 2010
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en hépato/gastro-entérologie, en médecine interne et en rhumatologie. <b>Médicament d'exception</b>
Code ATC	L04AC05